

Die Synthese und biologische Aktivität
des (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetates
und einiger Umwandlungsprodukte

von

Alain Plenchette

aus Dinan/Frankreich

Die Synthese und biologische Aktivität des (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetates und einiger Umwandlungsprodukte

Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg

zur
Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von
Alain Plenchette
aus Dinan / Frankreich

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissenschaftlichen
Fachbereichen der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juni 1977

Vorsitzender der Promotionskommission: Prof. Dr. E. Schweizer

Erstberichterstatte: Prof. Dr. H. J. Bestmann

Zweitberichterstatte: Prof. Dr. G. Hesse

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor
Dr. Hans Jürgen Bestmann, danke ich
herzlich für seine menschliche und
wissenschaftliche Unterstützung.

Herzlich danken möchte ich auch dem
Deutschen Akademischen Austausch-Dienst
für seine materielle Unterstützung
durch ein Stipendium.

Mein Dank gilt ferner

Herrn Dr. O. Vostrowsky für wertvolle wissenschaftliche
Diskussionen,

Herrn Dipl.-Chem. H. Platz für die Aufnahme der
Elektroantennogramme

sowie folgenden Damen und Herren für die Durchführung
der C,H-Analysen und die Aufnahme der Spektren:

Frau Meloch, Frä. Schmidt, Herrn Zankl und
Herrn Günthner.

A mes parents



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548423_0005

INHALTSVERZEICHNIS

A.	<u>Einleitung</u>	
I.	Pheromone	1
I.1	Definition	1
I.2	Die Bedeutung der Pheromone	2
I.3	Wirkungsweise der Pheromone bei Insekten	3
I.4	Die Sexualpheromone von Lepidopteren	4
I.5	Anwendungsmöglichkeiten der Pheromone	5
II.	Systematische Untersuchungen über weibliche Sexualpheromone von Lepidopteren	6
II.1	Isolierung und Identifizierung	6
II.1.1	Die Isolierung	7
II.1.2	Die Identifizierung	8
II.1.2.1	Die Methoden	8
II.1.2.2	Die chemische Struktur der weiblichen Sexualpheromone von Lepidopteren	9
II.1.2.3	Doppelt ungesättigte weibliche Sexualpheromone	10
II.2	Wirksamkeitsbestimmungen	11
II.2.1	Verhaltenstest im Labor	11
II.2.2	Der elektrophysiologische Test	12
II.2.3	Der Freiland-Test	16
II.3	Struktur und Aktivität von Pheromonen	16
II.3.1	Die Abwandlung der chemischen Struktur	16
II.3.2	Verhältnis zwischen Struktur und Aktivität von Pheromonen	17
II.3.3	Die Rezeptorhypothese	19

B.	<u>Darstellung von doppelt ungesättigten Verbindungen mit Pheromonwirkung</u>	21
I.	Syntheseprogramm	21
II.	Die Carbonylolefinierung nach Wittig	22
II.1	Einführung	22
II.2	Mechanismus der Wittig-Reaktion	23
II.2.1	Allgemeiner Reaktionsablauf der Wittig-Reaktion	23
II.2.2	Stereochemie der Reaktion	25
II.2.3	Kritik an älteren Formulierungen des Mechanismus der Wittig-Reaktion	26
II.2.4	Neue Vorstellungen über den Mechanismus der Wittig-Reaktion	27
II.3	Stereoselektive Carbonylolefinierung, die Verwendbarkeit der Wittig-Reaktion für die Synthese ungesättigter Naturstoffe	29
II.3.1	Die stereoselektive (Z)-Olefinierung	30
II.3.2	Die stereoselektive (E)-Olefinierung	31
II.3.3	Die Umylidierung	32
III.	Die Synthese von (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (<u>1</u>)	33
III.1	Alkylierung von 1,3-Dithian	33
III.2	Alkine als Synthesezwischenstufen	36
III.2.1	Darstellung von (Z,E)- und (Z,Z)-9,12-Tetradecadienylacetat (<u>1</u>) und (<u>36</u>)	36
III.2.2	Darstellung von (Z,Z)- und (Z,E)-9,11-Tridecadienylacetat (<u>40a</u>) und (<u>40b</u>)	39
III.3	Darstellung von (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (<u>1</u>) sowie (Z,E)-9,12-Tetradecadiensäuremethylester (<u>47</u>) über Julia-Synthese	41
III.3.1	Julia-Synthese	41
III.3.2	Darstellung von (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (<u>1</u>)	42
III.3.3	IR-, ¹ H-NMR-Spektren und gaschromatographische Analysen der dargestellten Verbindungen	44
IV.	Elektroantennogramme und Struktur-Aktivitätsbeziehungen	49

C.	<u>Experimenteller Teil</u>	59
I.	(Z)-9-Octadecenylacetat (<u>25</u>)	59
II.	Darstellung der funktionellen Aldehyde <u>26</u> und <u>46</u> , allgemeine Arbeitsvorschrift	60
II.1	8-Formyloctylacetat (<u>26</u>)	60
II.2	8-Formyloctansäuremethylester (<u>46</u>)	60
III.	(Z)-stereoselektive Carbonylolefinierung in HMPT Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Ylidlösung	60
IV.	1,3-Dithiacyclohexan (1,3-Dithian) (<u>16</u>)	61
V.	2-(2-Butenyl)-1,3-dithiacyclohexan (<u>19</u>)	61
VI.	3-Pentenal (<u>20</u>)	62
VII.	2-Butin-1-ol (<u>30</u>)	63
VIII.	1-Brom-2-butin (<u>31</u>)	63
IX.	Methyltriphenylphosphoniumbromid (<u>33</u>)	63
X.	2-Butinyltriphenylphosphoniumbromid (<u>37</u>)	64
XI.	Versuch zur Darstellung von (Z)-9-Tetradecen-12- inylacetat (<u>35</u>)	64
XII.	(Z)-9-Tridecen-11-inylacetat (<u>39</u>)	65
XIII.	(E)-1-Brom-3-penten (<u>42</u>)	66
XIV.	(E)-3-Pentenyltriphenylphosphoniumbromid (<u>43</u>)	66
XV.	(Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (<u>1</u>)	67
XVI.	(Z,E)-9,12-Tetradecadien-1-ol (<u>44</u>)	68

XVII.	(Z,E)-9,12-Tetradecadiensäuremethylester (<u>47</u>)	68
D.	<u>Zusammenfassung</u>	70
E.	<u>Literaturverzeichnis</u>	76

A. Einleitung

I. Pheromone

I.1 Definition

Zwischen Tieren und ihrer Umwelt findet ein Informationsaustausch statt. Dabei werden Signale aus der Umwelt bei den Tieren von geeigneten Empfängerorganen aufgenommen und mit Hilfe von angepassten Hilfseinrichtungen in eine für das Zentralnervensystem verständliche Sprache umgewandelt. Während bei den Sinnen Sehen und Gehör diese Signale aus elektromagnetischen bzw. mechanischen Schwingungen bestimmter Frequenzen bestehen, beruht die Informationsübertragung beim Geruchs- und Geschmackssinn auf chemischen Substanzen, die durch ihre Eigenschaften ein breites Spektrum der Empfindungen ermöglichen.

Bei der Ordnung der Insekten haben zahlreiche Untersuchungen dazu geführt, das Riechen als eine wesentliche Form der Informationsübertragung zu betrachten ¹⁾. Es ist über weite Entfernungen sogar wahrscheinlich die wirksamste Kommunikationsform, da die Wahrnehmung der Töne im allgemeinen nicht sehr empfindlich, das Fühlen unvollständig ist, und die Sehschärfe nach wenigen Metern stark abnimmt ¹⁾. Das Riechsystem der Insekten hingegen ist sehr hoch entwickelt und erlaubt ihnen eine Vielzahl von chemischen Substanzen und damit Duftstoffen unterscheiden zu können. Dazu gehören selbst so einfache Verbindungen wie Wasser oder Kohlendioxid ²⁾, die vom menschlichen Geruchssinn nicht wahrgenommen werden können. Die chemische Struktur von Duftstoffen kann aber auch viel komplexer sein, wie bei den von Pflanzen und Tieren gebildeten Duft- und Aromastoffen.

Wenn derartige Duftstoffe von einem Individuum einer bestimmten Art abgesondert werden und als Kommunikationsmittel artspezifisch fungieren, werden diese Stoffe mit dem von Karlson und Butenandt eingeführten Begriff Pheromon ³⁾ bezeichnet. Genauer definiert wird jede in einer exokrinen Drüse gebildete Substanz Pheromon genannt, deren Funktion darin besteht,

bei einem Individuum der gleichen Art eine Reaktion auszulösen, die entweder sein Verhalten oder seine Physiologie verändert.

Dadurch unterscheiden sich Pheromone von den rein endokrinal wirkenden Hormonen und weiter von anderen chemischen Signalstoffen, die man unter den Namen Allomone und Kairomone zusammengefaßt hat. Unter diesen beiden Begriffen versteht man Substanzen, die der interartlichen Kommunikation dienen ¹⁾. Allomone verursachen bei dem Empfänger Verhaltensänderungen, die für das Sendertier vorteilhaft sind, Kairomone hingegen sind für das Empfängertier von Vorteil.

I.2 Die Bedeutung der Pheromone

In den letzten Jahren ist das Gebiet der chemischen Kommunikationsmittel Thema zahlreicher Untersuchungen gewesen und hat zur Isolierung und Identifizierung einer Vielzahl von Pheromonen geführt, die verschiedenste Funktionen ausfüllen. So kontrollieren viele Pheromone die Koordination der Aktivitäten der verschiedenen Individuen bei Sozialinsekten wie Bienen, Ameisen, Termiten usw. Ein breites Spektrum von Pheromonen übernimmt die Übertragung der für die Kolonie lebenswichtigen Informationen. Dazu gehören z. B. die Spurpheromone, die den von einem Aufklärer entdeckten Weg zu einer Nahrungsquelle markieren ⁴⁾. Eine ähnliche Wirkung besitzen die Alarmpheromone, die vor einer Gefahr warnen und einer schnellen Mobilisierung gegen den Feind dienen ⁴⁾.

Aggregationspheromone dienen der Ansammlung vieler Individuen einer gleichen Art an einem für das Leben dieser Art günstigen Ort. Ein Beispiel solcher Ansammlungsphänomene ist die pheromongesteuerte Kolonisation eines Baumes durch Coleopteren ⁴⁾. Angelockt durch Duftstoffe des Baumes selbst überfallen ihn vorerst einige Individuen, die bei manchen Arten wie Ips z. B. Männchen, bei anderen Arten wie Dendroctonus Weibchen sein können. Die ersten Kolonisatoren sondern dann ein Aggregationspheromon ab, das durch Anlocken von Männchen und Weibchen einen massiven Befall des Wirtsbaumes verursacht.

Bei manchen Käfer- und Wanzenarten werden während der Ruhephasen von Männchen sowie Weibchen Lockstoffe abgesondert, die zum Zweck der Ansammlung dieser Insekten an besonders geschützten Stellen dienen ⁴⁾.

In die Kategorie der Aggregationspheromone fallen auch die Lockstoffe, die bei manchen Mückenarten von den Weibchen abgesondert werden, wenn sie einen geeigneten Ort zum Eiablegen gefunden haben. Diese Lockstoffe, als Eiablage- bzw. Ovipositionspheromone bezeichnet, ziehen dann die anderen Weibchen zu dieser so markierten Stelle an ⁴⁾.

Ein großer Teil der Pheromone, die sogenannten Sexualpheromone, dient dem Aufsuchen der Partner und der Auslösung der Kopulationsbereitschaft beim Fortpflanzungsvorgang. Solche Sexualpheromone sind bei vielen Insektenordnungen wie z. B. Lepidopteren, Coleopteren, Hymenopteren, Dipteren und Hemipteren nachgewiesen und isoliert worden ⁴⁾.

Während die von Insekten produzierten Pheromone im überwiegenden Maß untersucht worden sind, muß erwähnt werden, daß die Anwesenheit von Pheromonen sich nicht auf die Insektenwelt allein beschränkt. E. O. Wilson stellte fest, daß Pheromone noch in jeder Tierklasse gefunden worden sind, in der danach gesucht wurde ⁵⁾. Die Anwesenheit von Sexualpheromonen ist bei manchen Fisch- und Reptilienarten sowie bei der Maus bewiesen worden ⁵⁾. Ein Sexualpheromon wurde beim Weibchen des Rhesus-Affen isoliert und chemisch identifiziert ⁵⁾. Bei kleineren Organismen wie z. B. Algen und Moosen konnten ebenfalls bereits Pheromone nachgewiesen werden ⁶⁾.

I.3 Wirkungsweise der Pheromone bei Insekten

Zum Unterschied im Verhalten höherer Tiere, bei denen die Information zwar empfangen werden aber unbenutzt bleiben kann, führt bei Insekten der Empfang des Pheromonsignals zwangsläufig zu der vorprogrammierten Verhaltensänderung. Dabei wird das Nervensystem von den Pheromonen prinzipiell auf zwei verschiedene Weisen angesprochen, was zur Einteilung

der Pheromone in zwei Klassen, nämlich Releaser- und Primerpheromone ⁷⁾ führt.

Die Releaserpheromone wirken olfaktorisch und lösen unmittelbar nach dem Empfang eine sich über kurze Zeiträume erstreckende Antwort aus, indem sie das Verhalten des anderen Individuums ändern.

Die Primerpheromone hingegen wirken oral und rufen nach längeren Zeiträumen langanhaltende Veränderungen in dem Endokrinsystem des betroffenen Individuums hervor.

Die heute bekanntesten Pheromone gehören der Gruppe der Releaser an. In einer für diese Gruppe typischen Wirkungsweise werden sie in speziellen Drüsen gebildet, nach außen abgesondert und durch das umgebende Medium zu den anderen Individuen übertragen. Das Empfängersystem des Tieres besteht bei den Insekten aus den Antennen, die sehr empfindliche Riechempfänger darstellen ²⁾.

I.4 Die Sexualpheromone von Lepidopteren

Untersuchungen an Lepidopteren haben gezeigt, daß zwei Typen von Sexualpheromonen für die Fortpflanzung von Bedeutung waren. Viele Schmetterlingsmännchen produzieren Pheromone, die in unmittelbarer Nähe des Weibchens freigesetzt werden. Die produzierenden Organe zeigen bei den verschiedenen Familien eine große morphologische Vielfalt. Neben den entsprechenden Drüsen sind bei den Männchen oft büstenartige Hilfsorgane, sog. Duftpinselformen, vorhanden, die eine intensive Duftstoffabgabe ermöglichen ⁸⁾.

In der Mehrheit der bis jetzt geklärten Fälle besteht die physiologische Wirkung dieser von den Duftpinselformen der Männchen abgegebenen Pheromone darin, das Weibchen zu immobilisieren und es zur Kopulationsbereitschaft zu bringen ^{8) 9)}. Bei zwei Arten der Familie Pyralidae üben jedoch die isolierten Substanzen neben einer Aphrodisiacumwirkung auch eine Lockwirkung auf die Weibchen aus ⁸⁾.

Die männlichen Pheromone einiger Arten sind bereits chemisch identifiziert worden. Es handelt sich meistens um Gemische von einfachen, leicht flüchtigen Molekülen. Bei der Familie Noctuidae stellen oft Verbindungen wie 2-Phenyläthanol oder Benzaldehyd die Hauptkomponenten dar ⁸⁾, als Begleitstoffe wurden u. a. Isobuttersäure ⁸⁾, Benzylalkohol und Phenylacetaldehyd ¹⁰⁾ gefunden.

Die weiblichen Schmetterlinge produzieren in Drüsen des Hinterleibsendes sogenannte Sexuallockstoffe ¹¹⁾, die schon bei äußerst geringen Konzentrationen und auf große Entfernungen ¹²⁾ eine Lockwirkung auf die art-eigenen Männchen ausüben können.

Zu dieser Gruppe gehören die in dieser Arbeit hergestellten und bei den entsprechenden Tieren auf ihre physiologische Wirksamkeit untersuchten Verbindungen.

I.5 Anwendungsmöglichkeiten der Pheromone

Systematische Untersuchungen über Sexualpheromone, pheromonähnliche Verbindungen und deren Reaktionsspektren führten zu einem Beitrag zum besseren Verständnis der Funktionen Geruch und Geschmack, über welche noch relativ wenig bekannt ist. Obwohl die Organe des Riechsystems der Insekten sich stark von den Riechorganen der Wirbeltiere unterscheiden, bleiben jedoch die Grundprinzipien des Riechmechanismus die gleichen ¹³⁾.

Die Insekten besitzen Riechorgane, die Antennen, mit denen es möglich ist, die Reaktion einzelner Sinneszellen zu messen ¹⁴⁾. So wurde es ermöglicht, eine systematische Testung der Geruchsreaktionen auf verschiedene organische Moleküle durchzuführen, und auf diese Weise der Erklärung des Mechanismus der Wechselwirkung zwischen Molekülen und Riechzellen einen Schritt näher zu kommen.

Weiter können Pheromone für die Erforschung der Evolution von Bedeutung sein ¹⁵⁾. Die weiblichen Sexuallockstoffe der Lepidopteren erweisen sich unter diesem Gesichtspunkt als ganz besonders interessant, da sie in

ihrer chemischen Struktur eine auffallende Ähnlichkeit zeigen und die entsprechenden Sexualduftdrüsen hinsichtlich ihrer Lokalisation im Körper der Tiere und ihrer Histologie sich ebenso gleichen ¹¹⁾.

Besonders wichtig ist die Untersuchung ökologischer Einsatzmöglichkeiten von Pheromonen, da die Identifizierung dieser Substanzen und die Klärung ihrer Rolle im Verhalten der Tiere es ermöglicht, durch Ausnutzung ihrer Eigenschaften (Artspezifität, zwangsläufige Antwort des Tieres auf den Reiz) sie in die Schädlingsbekämpfung einzuführen und dabei das Ausmaß des Einsatzes von Insektiziden herabzusetzen. Durch geeignete Verwendung dieser Substanzen sollte es möglich sein, die Geschlechter unterschiedlich verhaltensphysiologisch zu manipulieren und die Kopulation zu verhindern. Diese Frage ist Thema zahlreicher Arbeiten gewesen, die in einigen umfassenden Artikeln ^{16) - 20)} dargestellt werden. Die auf der Anwendung von Sexual- oder Aggregationspheromonen basierenden Bekämpfungsmethoden finden sich noch in der Entwicklungsphase. Die ersten Ergebnisse zeigen jedoch, daß sie einen Platz neben den anderen Methoden (Bekämpfung durch Insektizide, spezifische Bakterien und Viren oder Naturfeinde, Benutzung von Wachstumshormonen sowie sterilen Männchen) im Rahmen eines gelenkten Pflanzenschutzes finden werden.

II. Systematische Untersuchungen über weibliche Sexualpheromone von Lepidopteren

II.1 Isolierung und Identifizierung

Da Pheromone in sehr geringen Mengen produziert werden (jedes Weibchen der Mehlmotte *Plodia interpunctella* z. B. enthält 3.2 ng Sexualpheromon ²¹⁾), bedingen die Isolierungs- und Identifizierungsmethoden entweder die Anwendung einer großen Anzahl von Tieren oder besonders empfindliche Meßverfahren.

II.1.1 Die Isolierung

Zur Isolierung von Sexuallockstoffen werden noch nicht befruchtete Weibchen (1 bis 3 Tage alt) benutzt. Eine oftmals verwendete Methode besteht darin, die abgeschnittenen Drüsen oder sogar den gesamten Tierkörper mit Lösungsmitteln wie Dichlormethan oder Dichloräthan zu extrahieren²¹⁾.

Nach Filtrieren der Lösung werden die inaktiven Lipide bei tiefer Temperatur ausgefällt und anschließend die Pheromon enthaltende Fraktion unter kombinierter Anwendung der verschiedenen Chromatographietechniken (Säulen-, Dünnschicht- und Gaschromatographie) angereichert²¹⁾. Eine ständige Kontrolle der Aktivität der verschiedenen erhaltenen Fraktionen wird mit Hilfe von biologischen Tests durchgeführt.

Diese Methode setzt eine große Anzahl von Tieren voraus, da die verschiedenen Anreicherungsstufen sich nicht ohne Verlust an aktivem Material durchführen lassen. Der Lockstoff des Seidenspinnerweibchens (*Bombyx mori*) wurde zum Beispiel aus 500 000 Tieren isoliert und identifiziert²²⁾. Weiter haben diese Methoden den Nachteil, daß neben dem Pheromon auch viele inaktive Substanzen mitextrahiert werden, die vom eigentlichen Pheromon nur durch biologische Tests unterscheidbar sind. Um diese Schwierigkeiten zu überwinden, hat die analytische Pheromonforschung darauf hingeeht, nur die vom Tier abgesonderten flüchtigen Substanzen (also potentielle Lockstoffe) aufzufangen.

Eine weit verbreitete Methode ist das einfache Abwaschen der Drüsen mit Äther²³⁾, das Trocknen der Lösung, Einengen unter trockenem Stickstoffstrom und anschließende gaschromatographische Untersuchung.

Eine weitere, sehr oft praktizierte Methode ist die Adsorption der von den Weibchen produzierten flüchtigen Stoffe auf einer mit "Porapak Q" oder anderem Adsorptionsmaterial gefüllten Säule²⁴⁾. Die Tiere befinden sich dabei in einem geschlossenen Behälter, und während der aktiven Periode der Weibchen wird ein gereinigter Luftstrom über die Tiere und durch die Säule geleitet. Nach dem Extrahieren des Adsorbens wird die eingeeengte Lösung analytisch untersucht.

Eine andere Isolierungstechnik besteht im Kondensieren der flüchtigen Substanzen mit Hilfe von flüssigem Stickstoff²⁵⁾. Ein Luftstrom wird durch den Tierraum und weiter durch eine speziell entwickelte Kühlfalle geleitet, die mit flüssigem Stickstoff gekühlt wird. Das Dewargefäß mit der Kühlfalle wird dann in einen Kühlraum bei -50°C gestellt, wo der flüssige Stickstoff langsam abdampft. Nach dem Aussalzen des zurückgebliebenen Gemisches aus Wasser und organischem Material wird es sorgfältig extrahiert. Die entstehende Lösung kann anschließend getrocknet, eingeengt und analysiert werden.

Ein besonders einfaches Isolierungsverfahren beruht auf dem Adsorptionsvermögen des Glases. Man führt kleine Käfige, in denen die Schmetterlinge einige Tage gehalten werden können, in größere Glasgefäße ein und extrahiert bzw. wäscht die Wände der Glasgefäße nach einigen Tagen jeweils ab. Durch oftmaligen Wechsel der Käfige bzw. der Tiere kann mit diesem Verfahren eine relativ große Menge an Pheromonen angesammelt und angereichert werden^{26) 27)}.

II.1.2 Die Identifizierung

II.1.2.1 Die Methoden

Die neuen Fortschritte der spektroskopischen Methoden und insbesondere der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie erlauben jetzt die vollständige Strukturaufklärung von Verbindungen im Mikrogrammaßstab²⁸⁾. Da aber solche Mengen und eine ausreichende Reinheit der isolierten Pheromonfraktionen nicht immer gewährleistet werden können, sind besonders empfindliche Verfahren zur Identifizierung von Pheromonen herangezogen worden:

1. Die Gaschromatographie sowie einige Techniken, die davon abgeleitet worden sind, wie z. B. die Reaktionsgaschromatographie, wobei die untersuchte Substanz direkt in der Säule einer chemischen Reaktion unterzogen wird^{21) 28)}. Eine besonders empfindliche Analysentechnik in der Gaschromatographie ist die Verwendung der Antenne des entsprechenden untersuchten Tieres als Detektor in einem Gaschromatographen

mit hohem Trennvermögen²⁹⁾. Als sehr empfindlicher Riechempfänger kann dieser physiologische Detektor wichtige Hinweise über die biologische Aktivität der verschiedenen, getrennten Substanzen und eine sofortige Messung ihrer Retentionzeiten geben.

2. Chemische Reaktionen wie z. B. die Ozonolyse, die im Mikrogrammaßstab durchgeführt werden können²⁸⁾.
3. Die Kombination Gaschromatograph-Massenspektrometer-Computer, die mit Mengen bis ins Picogrammbereich mit speziellen Aufnahmeverfahren noch arbeiten kann³⁰⁾.

Erst die Synthese der vermuteten Verbindung und die Messung ihrer biologischen Aktivität sowohl in Laborversuchen als auch im Freilandtest erlaubt jedoch eine endgültige Aussage über die Identifizierung eines Pheromons zu machen.

II.1.2.2 Die chemische Struktur der weiblichen Sexualpheromone von Lepidopteren

Die bis jetzt in ihrer Struktur aufgeklärten weiblichen Sexualpheromone von Lepidopteren lassen sich chemisch in mehreren Substanzklassen einordnen:

aliphatische Epoxyde, langkettige ein- oder mehrfach ungesättigte Alkohole, Ester, Aldehyde und Kohlenwasserstoffe.

Die Mehrzahl der bis jetzt bekannten Verbindungen gehört der Klasse der Alkohole oder Ester an. Viele Nachtschmetterlinge produzieren ein Lockstoffgemisch aus zwei oder mehreren Substanzen³¹⁾. Diese können einander sehr ähnlich sein und sich zum Beispiel nur durch die Geometrie oder Lage einer Doppelbindung unterscheiden. Bei manchen Arten erkennen die Männchen ihr arteigenes Weibchen am Mischungsverhältnis der Lockstoffkomponenten. Unter nahe verwandten Arten kann es sogar zu interspezifischen Wirkungen kommen. In der Natur jedoch können Mechanismen wie unterschiedliche Wirtspflanzen, Tagesrythmen, geographische Lokalisierung usw. solche nah verwandten Arten daran hindern, in Kontakt und damit in Vermischung zu kommen¹⁵⁾.

Da diese Arbeit sich nur mit doppelt ungesättigten Sexualpheromonen befaßt, soll hier auf deren Bedeutung innerhalb der Gattung Lepidoptera mehr eingegangen werden.

II.1.2.3 Doppelt ungesättigte weibliche Sexualpheromone

Bei den Lepidopteren ist bereits eine große Anzahl doppelt ungesättigter Strukturen als Pheromone isoliert bzw. beschrieben worden ³²⁾. Eine Zusammenfassung über doppelt ungesättigte Sexuallockstoffe zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1

Identifizierter Stoff	Tier	Familie
(E,E)-8,10-Dodecadien-1-ol	Laspeyresia pomonella	Tortricidae
(E,Z)-7,9-Dodecadienylacetat	Lobesia botrana	Tortricidae
(E,E)-9,11-Dodecadienylacetat	Diparopsis castanea	Noctuidae
(Z,E)-9,12-Tetradecadien-1-ol	Plodia interpunctella	Pyralidae
(Z,E)-3,5-Tetradecadienylacetat	Prionoxystus robiniae	Cossidae
(Z,E)-9,11-Tetradecadienylacetat	Spodoptera littoralis	Noctuidae
	Spodoptera litura	Noctuidae
(Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat	Spodoptera eridania	Noctuidae
	Spodoptera exempta	Noctuidae
	Spodoptera exigua	Noctuidae
	Spodoptera littoralis	Noctuidae
	Spodoptera litura	Noctuidae
	Anagasta kuehniella	Pyralidae
	Cadra cautella	Pyralidae
	Ephestia elutella	Pyralidae
	Cadra figulella	Pyralidae
	Plodia interpunctella	Pyralidae
(E,Z)-10,12-Hexadecadien-1-ol	Bombyx mori	Bombycidae
(Z,E)-7,11-Hexadecadienylacetat	Pectinophora gossypiella	Gelechiidae
	Sitotroga cerealella	Gelechiidae

Fortsetzung Tabelle 1

Identifizierter Stoff	Tier	Familie
(Z,Z)-7,11-Hexadecadienylacetat	<i>Pectinophora gossypiella</i>	Gelechiidae
(E,Z)-3,13-Octadecadienylacetat	<i>Synanthedon pictipes</i>	Sessiidae
(Z,Z)-3,13-Octadecadienylacetat	<i>Sanninoidea exitiosa</i>	Sessiidae

II.2 Wirksamkeitsbestimmungen

Um die physiologische Wirksamkeit der bei dem Isolationsvorgang erhaltenen Fraktionen bzw. synthetisch dargestellten Verbindungen zu bestimmen, müssen genaue biologische Testmethoden zur Verfügung stehen. Diese Methoden basieren auf bestimmten Verhaltensänderungen des Tieres im Labor oder im Freiland oder auf der elektrophysiologischen Messung der Wirksamkeiten.

II.2.1 Verhaltenstest im Labor

Die Wahrnehmung des weiblichen Sexuallockstoffes löst bei dem Männchen eine Verhaltensänderung aus, die sich in eine Kette von Einzelschritten auflösen läßt. Jeder Einzelschritt erfolgt bei verschiedener Lockstoffkonzentration und bei den männlichen Lepidopteren lassen sich diese Einzelschritte in folgender Weise beschreiben ¹⁵⁾:

- a) Der Abflug des ruhenden Tieres erfolgt bei sehr geringen Lockstoffkonzentrationen.
- b) Danach findet das Aufsuchen des Weibchens statt, windaufwärts, gegen den Lockstoffkonzentrationsgradienten.
- c) Ein charakteristisches Flügelschwirren des Männchens tritt in unmittelbarer Nähe des Weibchens, also bei hoher Pheromonkonzentration, ein.
- d) Schließlich erfolgt der Kopulationsversuch.

Bei der Entwicklung eines biologischen Tests, der sich sowohl qualitativ als auch quantitativ auswerten lassen soll, müssen daher mehrere Punkte beachtet werden.

Wichtig ist die Auswahl einer genauen und früh erscheinenden Verhaltensänderung, die einer bestimmten niedrigen Pheromonkonzentration entspricht.

Um den Lockstoff bis zum Männchen zu bringen, muß eine Technik verwendet werden, die eine genaue Kontrolle der abdampfenden Lockstoffmenge sowie des Luftstromes erlaubt. Weiter müssen die Meßbedingungen sorgfältig ausgearbeitet werden, damit sie sich soweit wie möglich den natürlichen Bedingungen nähern. Faktoren wie Alter und Tagesrhythmus der untersuchten Tiere, Lichtintensität und Temperatur, Ermüdungserscheinungen bei Tieren, die zu oft dem Lockstoff ausgesetzt worden sind, können die Experimente wesentlich beeinflussen ¹⁵⁾.

Als Beispiel solcher Verhaltenstests sei hier der Test für *Bombyx mori* angegeben, wie er bei den Untersuchungen zur Isolierung des ersten weiblichen Lepidopterenlockstoffes durchgeführt wurde ³³⁾.

Die Männchen wurden einzeln in einem Glasgefäß aufbewahrt. Ein Glasstab wurde in eine Lösung der untersuchten Substanz getaucht und dann bis in die Nähe der Antennen des Männchens gebracht. Als Lockstoffeinheit wurde die Konzentration der Lösung in µg/ml definiert, die bei der Hälfte der untersuchten Männchen eine eindeutige Reaktion durch Flügelschwirren auslöste ³³⁾.

II.2.2 Der elektrophysiologische Test

Um einen tieferen Einblick in das Phänomen der Wahrnehmung und Unterscheidung von Gerüchen zu gewinnen, müßte man in der Lage sein, die Reaktion einzelner Riechzellen auf Geruchsstoffe messen zu können. Bei den Lepidopteren befinden sich diese Riechzellen vorwiegend auf den Antennen ¹⁴⁾. Aus lichtmikroskopischen Arbeiten war bereits bekannt, daß die Riechzellen in den Antennenästen lokalisiert waren und daß ihre äußeren Fortsätze (Dendriten) die zahlreichen Riechhaare (Sensillen) der Antennenoberfläche innervierten ³¹⁾ (Abb. 1).

Die Dendriten besitzen verschiedene Rezeptorstellen auf ihrer Membran und man stellt sich vor, daß es durch Wechselwirkung zwischen Duftstoff-

molekül und Rezeptormolekül zu einer Leitfähigkeitsänderung der Zellmembran kommt ³¹⁾. Die dadurch entstandene Änderung des elektrischen Rezeptorpotentials wird in rasche Impulse in den Nervenfasern umgesetzt ¹³⁾ und in das Zentralnervensystem fortgeleitet. Diese bioelektrische Reaktion läßt sich nachweisen.

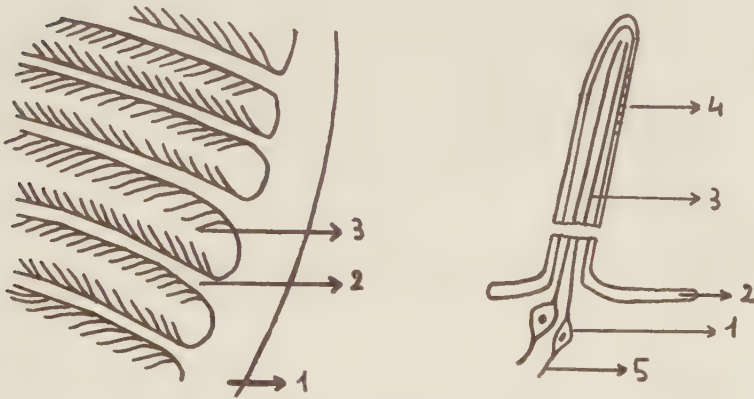


Abbildung 1

Ausschnitt einer Antenne des
Seidenspinners ³⁴⁾

1 = Antennenstamm

2 = Antennenast

3 = Riechhaar (Sensilla
trichodea, etwa 100 μ lang)

Riechhaar und Ast im Längs-
schnitt (Nachtpfauenaugen:
Telea polyphemus ♂ ³¹⁾)

1 = Sinneszelle

2 = Cuticula

3 = Dendrit

4 = Pore

5 = Fortsatz zum Zentral-
nervensystem

Erstmals gelang es D. Schneider ³⁵⁾ bei Untersuchungen am Seidenspin-
ner *Bombyx mori* eine Methode zu entwickeln, die es erlaubt, die langsamen

reizinduzierten Potentialschwankungen der ganzen Antenne zu registrieren. Für die Aufzeichnung dieser Summenableitung schlug er den Ausdruck Elektroantennogramm vor. Zur Ableitung der elektrischen Potentiale dienen zwei Glaskapillarelektroden, die mit physiologischer Kochsalzlösung (Ringerlösung) gefüllt sind. Die indifferente Elektrode liegt an der Basis des Antennenstammes und die differente Elektrode kann an der gewünschten Stelle in den Antennenast oder in die Antennenspitze eingeführt werden (Abb. 2).

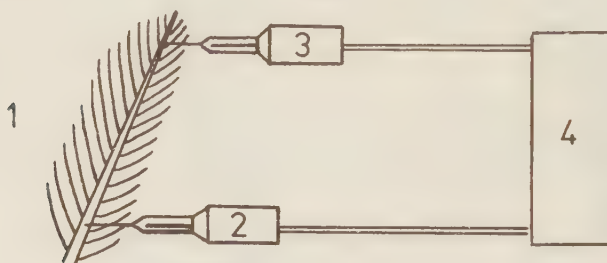


Abbildung 2 Summenableitung

1 = Antenne, 2 = indifferente Elektrode, 3 = differente Elektrode,
4 = Verstärkerteil

Später wurde eine Methode der Registrierung von einzelnen Riechzellen entwickelt ³⁶⁾. Dabei liegt die differente Elektrode an der Basis eines Riechhaares oder wird über eines davon gestülpt und die indifferente Elektrode wird im Hämolympdraum der Antenne eingesetzt ^{14) 34)} (Abb. 3).

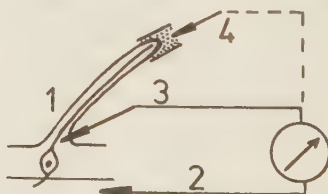


Abbildung 3 Einzelzellableitung

1 = Riechhaar, 2 = indifferente Elektrode im Hämolympdraum,
3 oder 4 = differente Elektrode

Als Reizquelle wird ein Filterpapier mit bekannter Lockstoffmenge benutzt. Das Filterpapier ist in einem Glasrohr befestigt, durch das ein definierter Luftstrom direkt auf die Antenne des Männchens geblasen wird. Die Konzentration der Lockstofflösung auf dem Filterpapier wird stufenweise erhöht und die Messungen nach steigender Beladung der Reizquelle durchgeführt. Diese Beladung liegt im allgemeinen in dem Bereich 10^{-5} μg bis 10^3 μg . Die Reizdauer wird mit einem Thermistor gemessen. Nach Verstärkung werden die Potentialänderungen aufgenommen, die im Falle einer Summenableitung das Elektroantennogramm (EAG) wie in Abbildung 4 liefern.

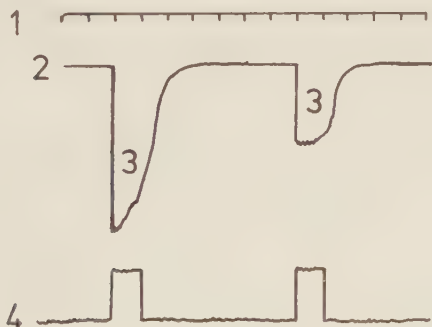


Abbildung 4 Elektroantennogrammaufzeichnung

1 = Zeitmessung, 2 = Potentialverlauf, 3 = Ruhepotentialzusammenbruch, 4 = Luftstrommessung

Diese sehr empfindliche Methode eignet sich gut, um die Beziehungen zwischen Struktur des Lockstoffmoleküles und dessen Aktivität zu untersuchen³⁷⁾. Vergleichsuntersuchungen mit verschiedenen organischen Substanzen haben es sogar erlaubt, auf der Basis von EAG-Messungen die chemische Struktur von Lockstoffen zu bestimmen³⁸⁾.

II.2.3 Der Freiland-Test

Nur unter natürlichen Bedingungen durchgeführte Vergleichsuntersuchungen können den endgültigen Beweis über die Richtigkeit einer für den Lockstoff vorgeschlagenen chemischen Struktur bringen. Der Freiland-Test läßt sich aber schwer reproduzieren, da man zwangsläufig die ökologischen Bedingungen eines bestimmten Biosystemes akzeptieren muß.

Die untersuchte Substanz wird auf ein Trägermaterial innerhalb einer Falle aufgebracht. Die Fangergebnisse werden von zahlreichen Faktoren beeinflusst ¹²⁾. Dazu gehören Umweltfaktoren wie Licht, Temperatur, Tageszeit, aber auch Natur des Trägermaterials, Form der Falle, Lokalisierung der Falle im Verhältnis zur Bodenfläche ¹²⁾ usw.

Substanzen, die sich im Labor-Verhaltenstest als sehr aktiv erwiesen, können im Freiland-Test keine Lockwirkung zeigen, wie viele Untersuchungen ergaben ^{39) 40) 41)}.

Für manche Arten, bei denen das weibliche Pheromon aus verschiedenen Komponenten besteht, erlauben die Freilandversuche ferner die optimale Zusammensetzung des Lockstoffgemisches zu bestimmen ^{42) 43) 44)}. Weiter können Synergisten und Inhibitoren des eigentlichen Lockstoffes auf ihre Wirkung genau untersucht werden ^{45) 46)}. Unter Synergisten versteht man Verbindungen, die die Fangergebnisse, also die Lockwirkung des eigentlichen Pheromons verbessern. Inhibitoren haben den entgegengesetzten Einfluß. Wenn der Lockstoff eine ungesättigte Verbindung ist, kann bereits das Isomere mit umgekehrter Geometrie der Doppelbindung zu den Synergisten ⁴⁷⁾ oder zu den Inhibitoren ^{48) 49)} zählen.

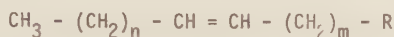
II.3 Struktur und Aktivität von Pheromonen

II.3.1 Die Abwandlung der chemischen Struktur

Die elektrophysiologischen Ableitungen haben gezeigt, daß ein einziges Molekül des arteigenen Lockstoffes schon einen Nervenimpuls auslösen

kann³¹⁾. Zu dieser hohen Empfindlichkeit kommt ferner eine große Präzision im Erkennen des arteigenen Pheromons. Um der Ursache dieser erstaunlichen Spezifität der männlichen Pheromonrezeptoren einen Schritt näher zu kommen, wurden systematische Untersuchungen mit Hilfe von EAG-Messungen durchgeführt.

Die bisher bekannten weiblichen Sexuallockstoffe von Lepidopteren lassen sich in der Regel mit der generellen Formel



gut darstellen. Dieses Molekül kann durch vier Parameter gekennzeichnet werden:

$_n$ = Zahl der Methylengruppen zwischen der Doppelbindung und dem Ende des Moleküls,

$_S$ = Geometrie der Doppelbindung: (Z) oder (E),

$_m$ = Zahl der Methylengruppen zwischen der Doppelbindung und der funktionellen Gruppe,

$_R$ = Funktionelle Gruppe: $-\text{OH}$, $-\text{O}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{H}$ usw.

Wenn der Sexuallockstoff einer Art identifiziert ist, sind auch die vier Parameter n , S , m und R bekannt. Ausgehend von dem eigentlichen Lockstoff wird dann eine Reihe von Molekülen durch Änderung eines Parameters unter Konstanthaltung der anderen drei chemisch in der Struktur variiert⁵⁰⁾

⁵¹⁾. Die Wirksamkeit dieser Verbindungen wird dann elektrophysiologisch ermittelt und mit der Wirksamkeit des Lockstoffes verglichen. Diese EAG-Werte bilden für jede Tierspecies ein eigenes Reaktionsspektrum.

II.3.2 Verhältnis zwischen Struktur und Aktivität von Pheromonen

Diese physiologischen Untersuchungen haben ergeben, daß Männchen jeweils auch auf eine Reihe pheromonähnlicher Verbindungen reagieren können, für den arteigenen Lockstoff jedoch die größte Empfindlichkeit besitzen. Im

Vergleich zum arteigenen Lockstoff werden jeweils Wirksamkeitsabnahmen beobachtet⁵¹⁾, deren Größe in bestimmten Relationen zur Strukturvariation stehen.

So ergibt eine Änderung der Geometrie der Doppelbindung des Sexuallockstoffes meist eine Wirksamkeitsabnahme um den Faktor 1.8 bis 5.6.

Eine Abnahme um den Faktor 10 bis 30 findet man, wenn die Lage der Doppelbindung unter Konstanthaltung der Länge der Kohlenstoffkette um ein C-Atom geändert wird.

Einen Aktivitätsverlust um den Faktor 10 bis 10^3 erhält man bei Verlängerung oder Verkürzung der Kohlenstoffkette um 2 C-Atome, also bei Variation der Parameter n oder m. Eine Veränderung von n bemerkt das Tier im allgemeinen deutlicher als die gleiche Änderung von m. Dieses Phänomen ließ sich in vielen untersuchten Arten feststellen⁵¹⁾.

Beim Ersatz der Acetatgruppe, der häufigsten funktionellen Endgruppe unter den weiblichen Lepidopterenpheromonen, durch andere funktionelle Gruppen wie Alkohole, Äther, Säureester oder Aldehyde findet man eine Wirksamkeitsabnahme um den Faktor 30.

Bei Verlängerung oder Verkürzung des Säureteils vom Acetaten erfährt das Molekül einen Aktivitätsverlust um den Faktor 10 bis 30.

Diese Meßergebnisse haben es ermöglicht, erste Regeln über chemische Struktur und elektrophysiologische Wirksamkeiten aufzustellen:

- a) Der Strukturteil zwischen Molekülende und Doppelbindung scheint eine wichtige Rolle im Ablesen des Moleküls durch den Rezeptor zu spielen.
- b) Innerhalb einer Tierart sind die Reaktionsspektren für Verbindungen mit verschiedenen funktionellen Gruppen jeweils proportional.
- c) Bei den verschiedenen Arten beeinflussen die Variationen der Parameter n, m, S und R die EAG-Werte in etwa der gleichen Größenordnung.

II.3.3 Die Rezeptorhypothese

Aus den einzelnen Reaktionsspektren kann man schließen, daß Lepidopterenmännchen unterschiedliche Riechzelltypen auf ihren Antennen besitzen. Ausgerüstet mit jeweils verschiedenen Einzelzellen-Stoffspektren können diese Riechzellen ein großes Erkennungsvermögen gewährleisten³¹⁾. Der Ort der Wechselwirkung zwischen Duftstoffmolekül und Riechzelle ist eine bislang nicht näher bekannte Akzeptorstruktur auf der Dendritenmembran.

Die Zahl der auf einer Dendritenmembran anwesenden Akzeptorstrukturen ist für den Seidenspinner *Bombyx mori* berechnet worden⁵²⁾. Diese Zahl bewegt sich in der gleichen Größenordnung wie die Anzahl der Poren der Riechhaaroberfläche. Zu diesem Ergebnis führte eine kinetische Untersuchung der Wechselwirkung Duftstoff-Akzeptor, wobei diese Wechselwirkung ähnlich wie die Wechselwirkung Substrat-Enzym betrachtet wurde.

Durch Konformationsänderung des Akzeptormoleküles, das in einen geeigneten Zustand gebracht wird⁵³⁾, kommt es zu der bioelektrischen Reaktion in der Zelle. Es wurde vorgeschlagen, daß diese notwendige Konformationsänderung dann stattfindet, wenn es zuerst zwischen dem Duftstoff und dem Akzeptormolekül über bestimmten Positionen zu einem Energietransfer kommt. Diese ausgezeichneten Positionen können den Sitz einer Polarisierbarkeit oder eines Dipolmomentes (z. B. die Doppelbindung oder die Acetatgruppierung) darstellen. Die Spezifität der Riechzelle hängt somit von der Bildungswahrscheinlichkeit solcher Duftstoff-Akzeptorkomplexe ab.

Mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes, angewandt auf die Bildungsmöglichkeit eines derartigen Komplexes und der Annahme, daß es mehrere Fixierungspunkte zwischen Pheromon und Rezeptor gibt, lassen sich Gleichungen aufstellen, die sich mit Hilfe der elektrophysiologisch bestimmten Parameter unter der Voraussetzung, daß sich das eintreffende Duftstoffmolekül in seiner energetisch niedrigsten Konformation befindet, auflösen lassen⁵³⁾.

Für einen Akzeptortyp lassen sich auf diese Weise wichtige physikalische Eigenschaften wie Polarisierbarkeit und Dipolmoment beschreiben. Mit dieser ersten mathematischen Behandlung kann man die Spezifität für den arteigenen Lockstoff und die Wirksamkeitsabnahme der daraus abgeleiteten chemischen Strukturen erklären und vorhersagen.

B. Darstellung von doppelt ungesättigten Verbindungen mit Pheromonwirkung

I. Syntheseprogramm

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer leicht durchführbaren Synthesemethode, die es erlaubt, doppelt ungesättigte Sexualpheromone mit guten Ausbeuten zu gewinnen. Ich habe mich zuerst mit dem (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat(1) beschäftigt, das, wie aus Tabelle 1 ersichtlich, das häufigst vorkommende doppelt ungesättigte Sexualpheromon darstellt.

Synthesen von 1 wurden schon in einigen früheren Publikationen beschrieben. In einer Arbeit ⁵⁵⁾ wird das Problem der (E)- und (Z)-Geometrie der Doppelbindung auf folgende Weise gelöst:

Die (E)-Konfiguration wird unter Verwendung von (E)-1-Brom-2-buten(18a) (S. 34) erreicht, das seinerseits durch Fraktionierung des Crotylalkoholes mittels Gaschromatographie und darauffolgende Bromierung des gewonnenen (E)-2-Buten-1-ol(2) erhalten wird. Die (Z)-Konfiguration wird durch cis-spezifische Hydrierung eines Alkinderivates mittels Lindlarkatalysator erhalten. So kommt man in 8 Stufen und 5 % Gesamtausbeute zu 1.

In einer anderen Arbeit ⁵⁶⁾ wurde das Problem der (Z)-Doppelbindung auf die gleiche Weise gelöst; die (E)-Konfiguration erreichte man durch Reduktion des 2-Butin-1-ol(30) mittels Natrium in flüssigem Ammoniak. In 6 Stufen kommt man zu 1 mit einer Gesamtausbeute von 14 %.

Einer der Ausgangsgedanken für die in dieser Arbeit beschriebenen Synthese war, von der Carbonylolefinierung nach Wittig Gebrauch zu machen, um so mehr, als neue Untersuchungen es jetzt ermöglichen, diese Reaktion nahezu quantitativ selektiv nach (E) ^{57) 58)} oder (Z) ^{59) 77)} zu orientieren. Wegen der für diese Synthese wichtigen Rolle der Wittig-Reaktion soll hier auf diese Reaktion näher eingegangen werden.

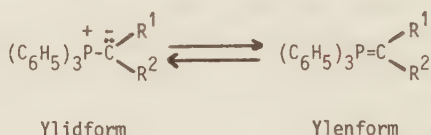
II. Die Carbonyldefinierung nach Wittig

II.1 Einführung

Die Umsetzung von Alkylidetriphenylphosphoranen mit Carbonylverbindungen führt zu Olefinen und Triphenylphosphinoxid ^{60) 61)}:



Die Phosphorylide lassen sich durch 2 mesomere Grenzstrukturen darstellen:



Spektroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ylidform am mesomeren Grundzustand des Phosphorans in vorwiegendem Maß beteiligt ist ⁵⁷⁾. Aus der unterschiedlichen Substitution R^1 und R^2 der Phosphorylide resultieren unterschiedliche Stabilitäten, nach denen man die Phosphorylide in 3 Gruppen unterteilen kann ⁵⁷⁾:

Stabile Ylide sind solche, bei denen die Liganden R^1 und R^2 zu einer starken Herabsetzung der Elektronendichte am Ylidkohlenstoff durch Mesomerieeffekte oder durch einen starken -I-Effekt führen. Diese Ylide können isoliert werden und sind an der Luft beständig. (Beispiele dafür sind die Ylide vom Typ $\text{(C}_6\text{H}_5\text{)}_3\text{P}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$).

Die reaktiven Ylide hingegen sind nicht an der Luft beständig, die Liganden R^1 und R^2 begünstigen die negative partielle Ladung am Ylidkohlen-

stoff oder verändern diese nicht wesentlich. (Beispiele dafür sind die Alkyllylide vom Typ



Die moderierten Ylide stehen in ihrer Reaktivität zwischen stabilen und reaktiven Yliden (Beispiele dafür sind das Benzylid $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ und das Chlormethylid $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}-\text{Cl}$).

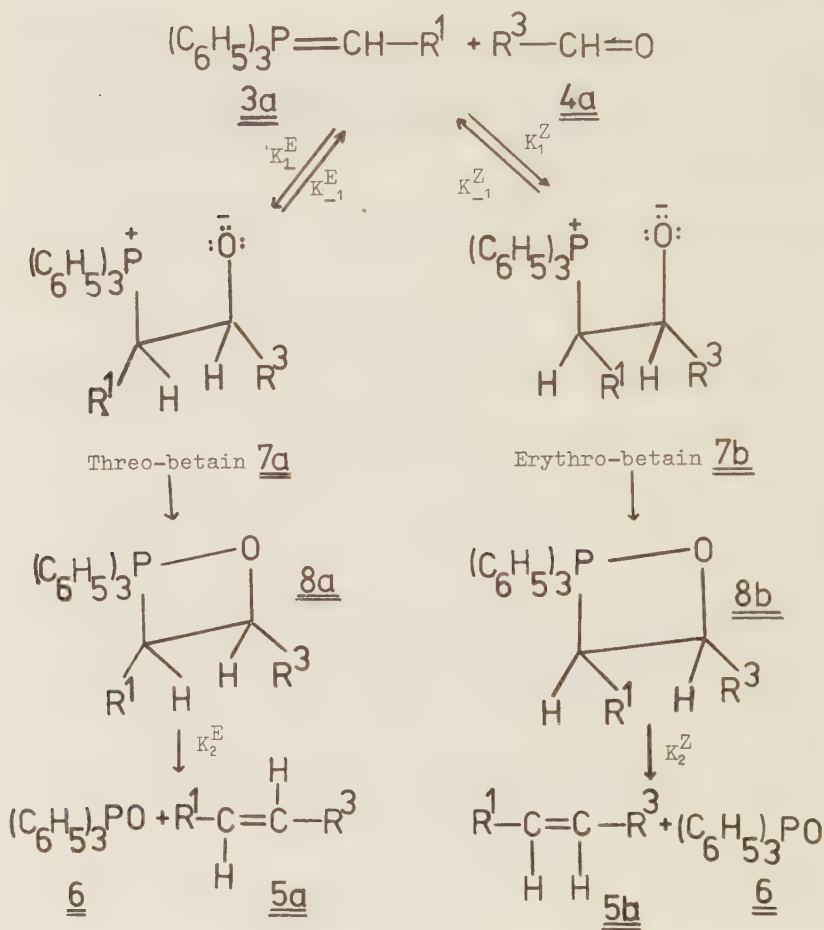
II.2 Mechanismus der Wittig-Reaktion

Da die Diskussion um den Mechanismus der Wittig-Reaktion durch neue experimentelle Daten ⁶²⁾ ⁶³⁾ wieder an Aktualität gewinnt, sollen hier die klassischen mechanistischen Vorstellungen kurz dargestellt werden.

II.2.1 Allgemeiner Reaktionsablauf der Wittig-Reaktion

Obwohl die Phosphorylide der drei oben erwähnten Gruppen sich in ihrem nucleophilen Charakter stark unterscheiden, wurde angenommen, daß die Ylide der drei Gruppen die gleichen Reaktionsfolgen und Zwischenstufen durchlaufen ⁵⁷⁾. Die Reaktion ist vor allem mit stabilen Yliden kinetisch gut untersucht worden ⁶⁴⁾ ⁶⁵⁾. Vom kinetischen Standpunkt ist sie zweiter Ordnung ⁶⁴⁾ und nach den klassischen Vorstellungen ⁵⁷⁾ ⁶⁶⁾ besteht der erste, langsamste Reaktionsschritt in einem nucleophilen Angriff des Ylidkohlenstoffatoms auf den Carbonylkohlenstoff. Es ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt und er führt reversibel zu zwei diastereoisomeren Betainen 7a und 7b, die dann über ein Vierringphosphoran 8 als weitere Zwischenstufe intramolekular und irreversibel in Olefin und Triphenylphosphinoxid rasch zerfallen.

Schema 1: Stereochemischer Ablauf der Wittig-Reaktion



Das Oxaphosphetan 8, für dessen Existenz es lange Zeit keinen Beweis gab, ist jetzt von vielen Autoren nachgewiesen worden (62) (63) (67) (68).

II.2.2 Stereochemie der Reaktion

Um die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der E/Z-Quotienten der Olefine zu erklären, sind gründliche Untersuchungen ^{57) 69) 70)} durchgeführt worden. Sie haben erlaubt, die wichtigsten Faktoren wie Temperatur, Natur des Lösungsmittels, Anwesenheit oder Abwesenheit anorganischer Salze, Natur des Phosphorylides und des Aldehydes, Reaktionszeit etc., zu bestimmen und deren Einfluß auf den stereochemischen Reaktionsablauf zu beobachten.

Es wird gezeigt ^{57) 70)}, daß reaktive Ylide sich mit Aldehyden bevorzugt zu den erythro-Betainen vereinigen. In Abwesenheit von anorganischen Salzen verläuft die Betainbildung praktisch irreversibel und das erythro-Betain zerfällt rasch in (Z)-Olefin und Triphenylphosphinoxid. Unter diesen Bedingungen verläuft die Wittig-Reaktion unter kinetischer Kontrolle und liefert hohe Anteile an (Z)-Olefin.

Anorganische Salze, vor allem Lithium-Salze, verlangsamen drastisch die Reaktionsgeschwindigkeit durch Verhinderung des Zerfalles des Betaines in Olefin und Phosphinoxid ⁵⁷⁾. In früheren Berichten ^{57) 69) 70) 71)} wurde auf die Existenz von Addukten zwischen Yliden bzw. Betainen und Lithium-Salzen hingewiesen. Unter diesen Bedingungen gewinnt der erste Schritt an Reversibilität und das thermodynamisch stabilere threo-Betain kann sich anreichern. In diesem Fall ist die Wittig-Reaktion mit reaktiven Yliden thermodynamisch gesteuert und sie verliert an (Z)-Selektivität.

Die Wittig-Reaktion moderierter Ylide zeigt im allgemeinen keine (Z)- oder (E)-Spezifität und läßt sich von Lithium-Salzen viel weniger beeinflussen als die entsprechende Reaktion der reaktiven Ylide ^{57) 70)}. Ausnahme bilden Phosphorane vom Typ Benzylidentri-n-butylphosphoran oder Benzyliden-tricyclohexylphosphoran ⁷²⁾, die mit Benzaldehyd hohe Anteile an (E)-Stilben liefern. In diesen Fällen wird die Reversibilität des ersten Schrittes durch die Anwesenheit aliphatischer Reste mit +I-Effekt am Phosphoratom des Ylides erklärt ⁵⁷⁾. Die größere thermodynamische Stabili-

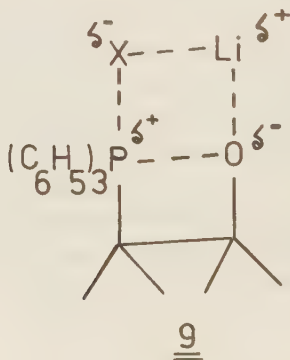
tät des (E)-Stilbens gegenüber seinem (Z)-Isomeren würde dann die beobachtete (E)-Selektivität erklären ⁷²⁾.

Die stabilen Phosphorylide reagieren mit Aldehyden überwiegend zu (E)-Olefinen ⁷³⁾. Die durch die Liganden am Ylid-C-atom verursachte große sterische Hinderung wird herangezogen, um diese bevorzugte Bildung der thermodynamisch stabileren (E)-Verbindung zu erklären ⁷³⁾.

II.2.3 Kritik an älteren Formulierungen des Mechanismus der Wittig-Reaktion

Betrachtungen über sterische Hinderung und die in II.2.2 erwähnten Faktoren erlaubten es, die verschiedenen erzielten E/Z-Quotienten bei den Wittig-Reaktionen sinnvoll zu erklären.

Der in II.2.1 dargestellte Mechanismus wurde aber nie richtig bewiesen, insbesondere was die Existenz der Phosphonium-betaine 7 als Zwischenstufe betrifft ⁶⁷⁾. Die Autoren der Arbeiten, die diesen Mechanismus vertragen, mußten wichtige Fragen offen lassen ⁵⁷⁾. Dazu gehört die Ursache der bevorzugten Bildung des thermodynamisch instabileren erythro-Betains, insbesondere bei reaktiven Yliden und weiter die überraschend hohe Differenz der freien Energien von erythro- und threo-7 ⁵⁷⁾. Als Erklärung für das zuletzt genannte Problem wird vorgeschlagen, daß das Vierring-Phosphoran 8 am Grundzustand des Betain-Lithiumsalz-Adduktes beteiligt sein muß ⁵⁷⁾. Eine Struktur wie 9 wäre also zu formulieren ⁵⁷⁾:

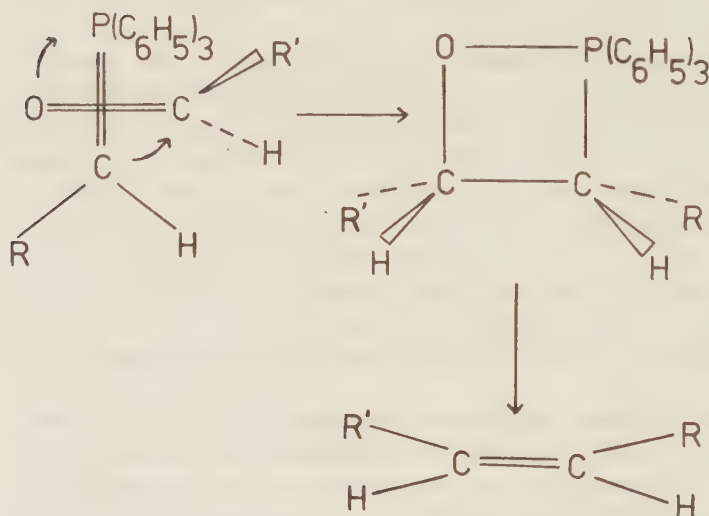


Um das Problem der bevorzugten Bildung der erythro-Zwischenstufe zu lösen, wurde vorgeschlagen ⁷⁴⁾, daß der erste Schritt der Wittig-Reaktion nicht der nucleophile Angriff des Ylid-C-Atomes auf das Carbonyl-C-Atom wäre, sondern der nucleophile Angriff des Carbonyl-O-Atomes auf den Ylid-Phosphor. In diesem Falle und unter Betrachtung der Konfiguration der Substituenten am Phosphoratom ist es tatsächlich möglich, die bevorzugte Bildung der erythro-Zwischenverbindung zu erklären. Eine Erhöhung des nucleophilen Charakters des Carbonylsauerstoffatoms sollte dann eine erhöhte Reaktivität des Aldehydes zur Folge haben. Konkurrenzreaktionen ^{64) 70)}, bei denen ein Ylid mit zwei Aldehyden reagieren kann, zeigen aber das Gegenteil. Dieser Mechanismus scheint also unwahrscheinlich zu sein.

II.2.4 Neue Vorstellungen über den Mechanismus der Wittig-Reaktion

Der Beweis der Existenz von Vierring-Phosphoranen bei Wittig-Reaktionen hat die klassischen mechanistischen Vorstellungen stark verändert. Bestimmte Oxaphosphetane mit ausgewählten Substituenten sind genügend stabil und konnten einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen werden ^{62) 75)}. Um dem eigentlichen Mechanismus der Reaktion einen Schritt näher zu kommen, wurde sie bei tiefen Temperaturen durchgeführt und mit ³¹P-NMR verfolgt. Die Untersuchungen ^{63) 67) 68)} zeigen, daß sowohl in Anwesenheit oder Abwesenheit von Lithiumsalzen nur Signale beobachtet werden können, die der Struktur einer Verbindung mit pentavalentem Phosphoratom zugeschrieben werden müssen. Ferner wird gezeigt, daß das Oxaphosphetan sich unmittelbar nach Vereinigung des Aldehydes und des Phosphorylides bildet. Da Phosphonium-Betaine anscheinend nicht als langlebige Zwischenstufen auftreten, muß nach einem Mechanismus gesucht werden, der keine Betainzwischenstufe voraussetzt ⁶³⁾. Es wurde als Hypothese der erste Schritt der Reaktion als konzertierte $[\pi^2_s + \pi^2_a]$ Cycloaddition formuliert ⁶³⁾. Die (Z)-Selektivität bei reaktiven Yliden wäre dadurch zu erklären, daß eine orthogonale Annäherung der Ylid- und Aldehyd- π -Bindungen in der am wenigsten gehinderten Richtung direkt die cis-Form des Oxaphosphetanes liefert ⁶³⁾. (Schema 2)

Schema 2: Cycloadditionsmechanismus zur Wittig-Reaktion

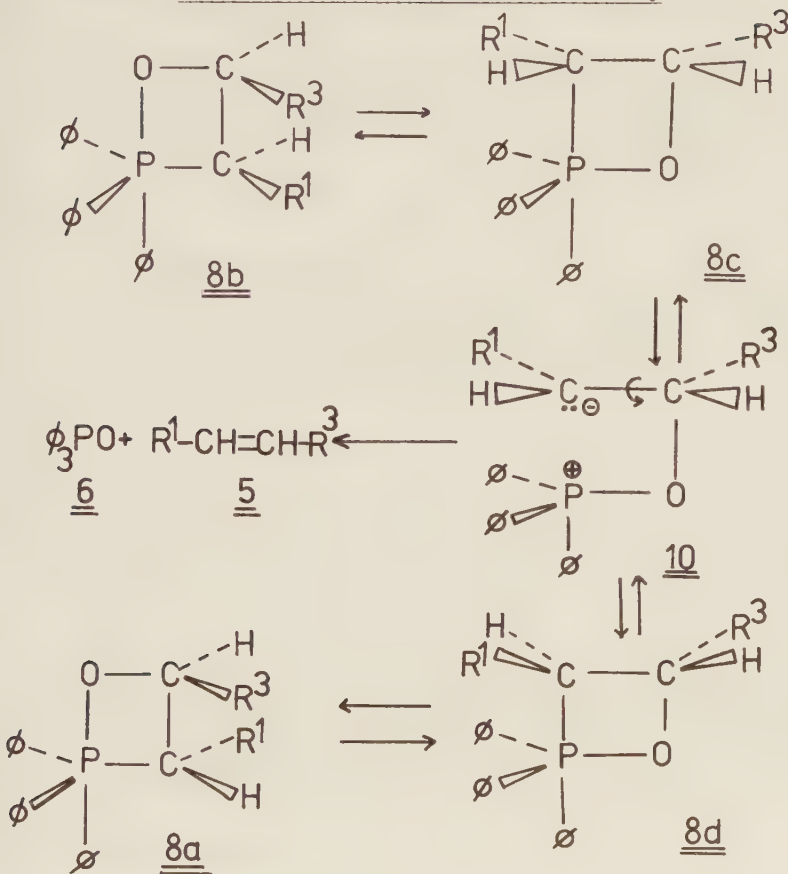


In einer neuen Arbeit ⁶⁸⁾ von M. Schlosser wird weiter im Sinne einer Betainzwischenstufe argumentiert, die dem Oxaphosphetan bei tieferen Temperaturen vorgelagert wäre.

Unter Berücksichtigung der Eigenschaften der trigonal-bipyramidalen Struktur des pentavalenten Phosphors und der Regel, die sich für das Verhalten der am Phosphor gebundenen Liganden aufstellen lassen, konnte in einer anderen Arbeit ⁶⁷⁾ mit Hilfe der oben aufgestellten Hypothese gezeigt werden, daß die uneinheitlichen Ergebnisse der Wittig-Reaktionen sich auf diese Weise gut erklären lassen.

Die verschiedenen erhaltenen E/Z-Quotienten mit Yliden der in II.1 erwähnten drei Gruppen wären dadurch zu erklären, daß eine durch die in II.2.2 zitierten Faktoren ermöglichte Isomerisierung an der Stufe der Abspaltung von Phosphinoxid stattfinden könnte. Diese Abspaltung erfolgt über Öffnung der P-C-Bindung und jeder stabilisierende Einfluß auf das entstandene Carbanion würde zur Isomerisierung beitragen (Schema 3).

Schema 3: Mechanismus nach H.J. Bestmann und W. Downey



II.3 Stereoselektive Carbonyl-olefinierung, die Verwendbarkeit der Wittig-Reaktion für die Synthese ungesättigter Naturstoffe

Die Möglichkeit, Wittig-Carbonyl-olefinierungen stereoselektiv nach (E)- oder (Z)-Olefinen zu orientieren, hat sie zu einem wichtigen Hilfsmittel der präparativen Naturstoffchemie gemacht.

II.3.1 Die stereoselektive (Z)-Olefinierung

Hohe Anteile an (Z)-Olefinen erhält man am besten unter Verwendung von reaktiven Yliden. Das Alkylidentriphenylphosphoran wird aus dem entsprechenden Phosphoniumsalz durch eine genügend starke Base freigesetzt:

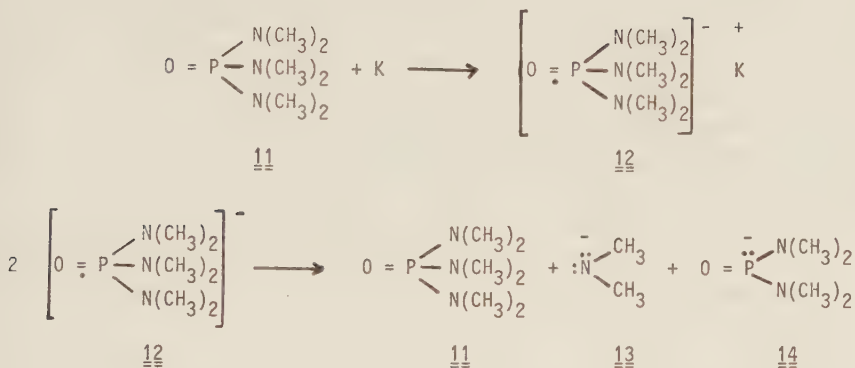


Das dabei entstandene Salz MX kann wie in II.2.2 beschrieben den stereochemischen Ablauf der Wittig-Reaktion beeinflussen. Unter Verwendung stark polarer Lösungsmittel werden die anorganischen Salze solvatisiert und damit ihr Einfluß auf den Reaktionsablauf aufgehoben ⁷⁰⁾. Im Falle salzfreier Lösungen kann die Umsetzung auch in unpolaren Medien durchgeführt werden.

Gute Ausbeuten an (Z)-Olefinen mit Isomerenanteilen von mindestens 95 % ⁵⁹⁾ lassen sich durch Verwendung von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) erzielen, das als Lösungsmittel große Polarität besitzt und mit Kalium bzw. Natrium starke Basen liefert. Da in dieser Arbeit diese Methode zur Freisetzung der Ylide aus den Phosphoniumsalzen benutzt wurde, wird hier auf die Reaktion von HMPT mit Alkali-metallen kurz eingegangen.

Hexamethylphosphorsäuretriamid löst Alkali-metalle wie Kalium oder Natrium zu tiefblauen Lösungen von Radikalanionen ⁷⁶⁾. Diese sind nicht stabil und zersetzen sich nach einigen Stunden zu Lösungen des Dimethylamin- und des Bis(dimethylamido)phosphit-anions (13) und (14) (Schema 4).

Schema 4: Reaktion von HMPT mit Kalium



Die beiden Basen 13 und 14 besitzen genügend Basizität, um die Phosphoniumsalze zu deprotonieren und die entsprechenden Ylide, die in HMPT rotgefärbte Lösungen bilden, zu liefern.

Als Methode mit hohen Ausbeuten und einem (Z)-Isomeren-Anteil von $\geq 98\%$ wurde neuerdings die Wittig-Reaktion mit Natriumbis(trimethylsilyl)amid als Base zur Freisetzung der Ylide aus den Phosphoniumsalzen beschrieben ⁷⁷). Diese Olefinierungstechnik eignet sich besonders zur Darstellung von (Z)-Insektenpheromonen.

II.3.2 Die stereoselektive (E)-Olefinierung

Stabile Alkylidenphosphorane reagieren mit Aldehyden überwiegend zu (E)-Olefinen. Von dieser Eigenschaft wurde Gebrauch gemacht, um ungesättigte Fettsäuren herzustellen ⁷³).

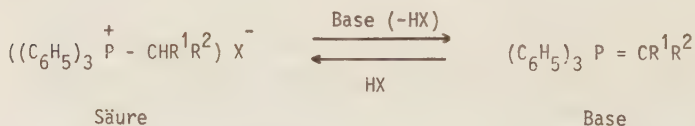
Da, wie in II.2 beschrieben wurde, reaktive Ylide sich mit Aldehyden bevorzugt zu 1,2-Oxaphosphetanen mit cis-Anordnung vereinigen, muß bei der

stereoselektiven Synthese von (E)-Olefinen für eine Epimerisierung dieser Oxaphosphetane gesorgt werden.

Durch Einwirkung einer lithiumorganischen Base auf das Vierringphosphoran läßt sich das C-Atom in α -Stellung des Phosphors deprotonieren. In früheren Berichten ^{57) 71)}, in denen der Mechanismus der Wittig-Reaktion über die Bildung von Phosphonium-Betainen dargestellt wurde, sprach man dann von Betain-Yliden. Es fand eine Konfigurationsumkehr statt und nach der Reprotonierung isolierte man in überwiegendem Maß das (E)-Olefin. Eine in hohem Maße selektive (E)-Olefinierung läßt sich nur erzielen, wenn die Reaktion in Anwesenheit löslicher Lithiumsalze durchgeführt wird ⁷¹⁾. Durch ausführliche Untersuchungen ^{57) 58) 71)} wurden präparative Methoden entwickelt, die eine (E)-Selektivität von mindestens 95 % gewährleisten.

II.3.3 Die Umylidierung

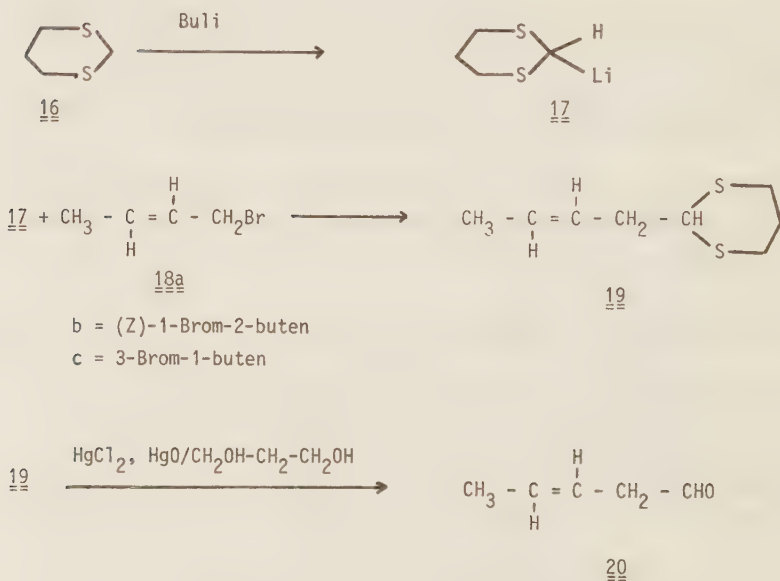
Das Prinzip dieser Reaktion beruht auf dem Charakter des Phosphoniumsalz-Phosphorylid-Paares, das als korrespondierendes Säure-Base-Paar vorkommt ⁷⁸⁾.



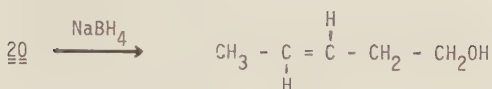
Die Acidität des Phosphoniumsalzes bzw. die Basizität des Ylides werden durch die Eigenschaften der Substituenten R^1 und R^2 bestimmt. Wenn zwei solcher Paare mit unterschiedlicher Säuren- bzw. Basenstärke zusammengebracht werden, stellt sich das Gleichgewicht so ein, daß sich das weniger saure Phosphoniumsalz und das schwächer basische Ylid bilden ⁷⁸⁾. Die Umylidierung eignet sich gut zur Darstellung von Yliden. Dabei wird ein Alkylidenphosphoran mit Säurechloriden oder Alkylhalogeniden acyliert bzw. alkyliert. Im Reaktionsmedium entsteht dabei ein neues, substituiertes Ylid, das weiter umgesetzt werden kann (Schema 5).

Homologen umgewandelt werden sollte. Allerdings ist bekannt ⁸⁰⁾, daß Crotyl-bromid sich schon bei Raumtemperatur umlagert und im Gleichgewicht mit 3-Brom-1-buten (18c) steht. Käufliches Crotylbromid besteht zu 87 % aus 1-Brom-2-buten (18a) und zu 13 % aus 3-Brom-1-buten (18c). Das 1-Brom-2-buten selbst liegt hauptsächlich in der (E)-Form vor. Wegen des relativ großen Strukturunterschiedes zwischen 18a und 18c konnte man hoffen, durch sorgfältige Destillation die entsprechenden Alkohole 2-Methyl-3-buten-1-ol (21c) und (E)-3-Penten-1-ol (21a), die einen Unterschied der Siedepunkte von 18°.C besitzen, vor der Wittig-Reaktion trennen zu können.

Schema 6: Synthesemethode zur Darstellung von (Z,E)-9,12-Tetradadienyl-acetat(1) über Alkylierung von 1,3-Dithian



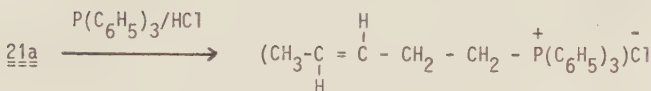
Fortsetzung Schema 6:



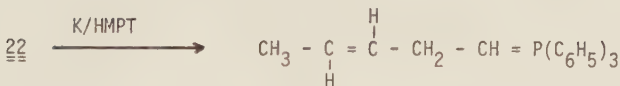
21a

b = (Z)-3-Penten-1-ol

c = 2-Methyl-3-buten-1-ol



22

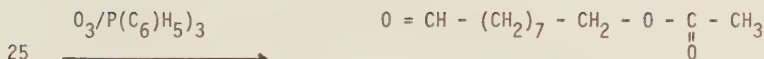


23

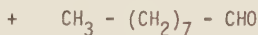


24

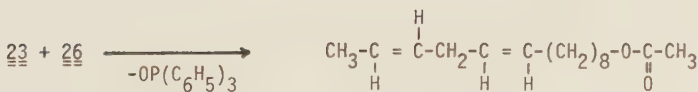
25



26



27



1

Die Verlängerung der Kohlenstoffkette wurde nach einer von Corey und Seebach⁸¹⁾ entwickelten Methode unternommen. Dabei benutzt man das Anion eines als cyclischen Thioacetal blockierten Aldehydes. Das hier benutzte cyclische Thioacetal, das 1,3-Dithiacyclohexan (1,3-Dithian) (16) kann man leicht aus 1,3-Dimercaptopropan (15) *) und Methylal mit Hilfe von Bortrifluoridätherat nach der Vorschrift von D. Seebach⁸²⁾ herstellen.

Das 2-(2-Butenyl)-1,3-dithian (19) wurde durch Metallierung von 16 mit Butyllithium und anschließende Umsetzung mit 18a hergestellt. Die Hydrolyse des gebildeten Dithianderivates 19 erwies sich als die problematische Stufe des Syntheseweges. Da das 3-Penten-1-al (20) sehr flüchtig ist, wurde 19 mit HgCl_2/HgO in Trimethylenglykol/Wasser hydrolysiert. Der gebildete Aldehyd 20 wurde durch einen Stickstoffstrom aus dem Reaktionsgemisch entfernt und in Kühlfallen aufgefangen. Die Hydrolyse brachte jedoch nur unbefriedigende Ausbeuten. Die geringe Ausbeute der zweiten Stufe führte dazu, andere Varianten zur Synthese von 1 zu untersuchen.

III.2 Alkine als Synthesezwischenstufen

III.2.1 Darstellung von (Z,E)- und (Z,Z)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) und (36)

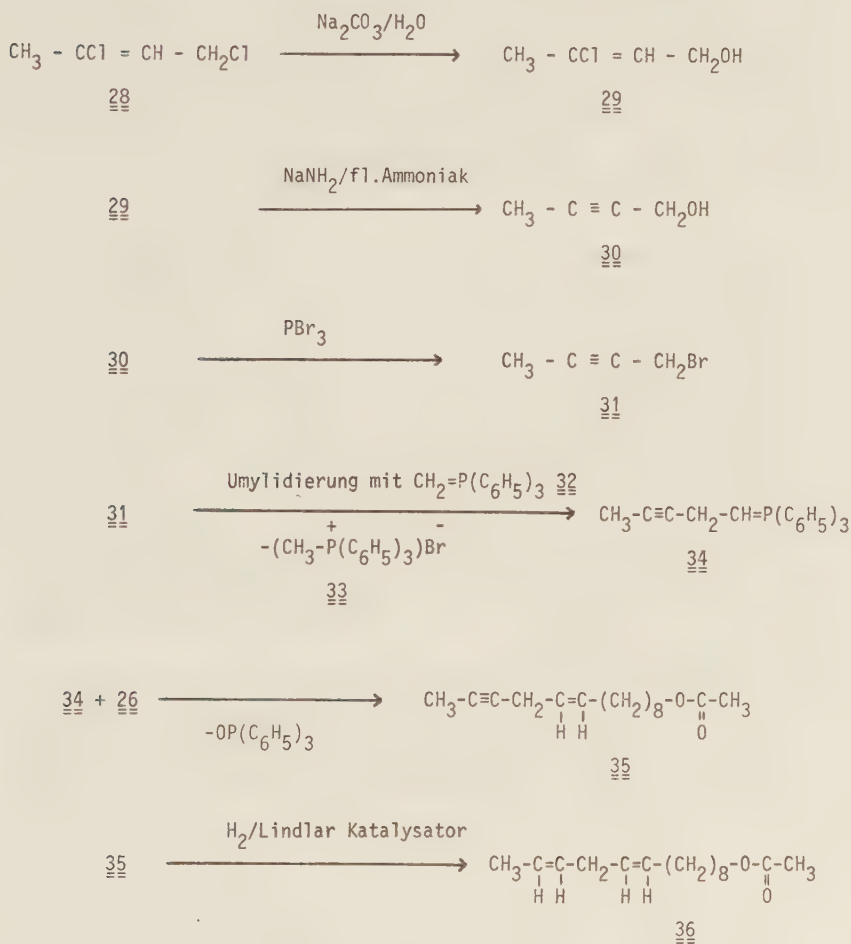
1-Brom-2-butin (31) ist leicht und in guten Ausbeuten zugänglich. Aus 1,3-Dichlor-2-buten (28) erhält man durch basische Hydrolyse das 3-Chlor-2-buten-1-ol (29), aus dem man mittels Natriumamid in flüssigem Ammoniak leicht Chlorwasserstoff abspalten kann⁸⁴⁾. Man erhält 2-Butin-1-ol (30), das mit PBr_3 zu 1-Brom-2-butin (31) umgewandelt wird⁸⁵⁾.

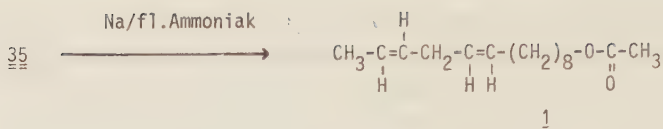
Durch Umsetzung von 1 Mol. 31 und 2 Mol. Methylidentriphenylphosphoran (32) findet unter Umylidierung die Bildung von 3-Pentinylidentriphenylphosphoran (34) statt. 34 wird dann mit 8-Formyloctylacetat (26) zur stereoselektiven (Z)-Carbonylolefinierung eingesetzt. So kommt man zu (Z)-9-Tetradecen-12-ynylacetat (35), aus dem man entweder das (Z,Z)-9,12-

*) 15 wurde nach Vorschrift aus dem Organikum⁸³⁾ hergestellt.

Tetradecadienylacetat (36) durch Hydrierung der Dreifachbindung mit Hilfe des Lindlarkatalysators, oder das (Z,E)-Isomere 1 durch Hydrierung mit Natrium in flüssigem Ammoniak erhält.

Schema 7: Darstellung von (Z,E)- und (Z,Z)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) und (36) unter Verwendung von Alkinzwischenstufen





Aus früheren Untersuchungen geht hervor ⁵⁹⁾, daß intermolekulare Alkylierungen in HMPT nicht befriedigend ablaufen. Das bei der Ylidherstellung gebildete Dimethylamin spielt dabei die störende Rolle, weil es als nucleophiles Agens mit dem Alkylhalogenid in Konkurrenzreaktion zur Hauptalkylierungsreaktion reagieren kann. Daher muß man nach der Ylidbildung durch Anlegen von Vakuum einen großen Teil des Dimethylamins aus dem Reaktionsmedium entfernen. Das gute Löslichkeitsvermögen des HMPT führte jedoch dazu, daß das Dimethylamin nicht restlos zu entfernen war.

Methyltriphenylphosphoniumbromid (33) wurde aus Triphenylphosphin und Methylbromid hergestellt ⁶¹⁾. Aus HMPT und Kalium erhält man die Basenlösung, zu der man das Phosphoniumsalz 33 zugibt. Die orange-gelbe Lösung des Ylides 32 wird dann mit der Hälfte der äquivalenten Menge an 1-Brom-2-Butin (31) umgesetzt. Es findet primär eine Alkylierung des Phosphoranes 32 statt, die zum Pentinyltriphenylphosphoniumbromid führt. Dieses Phosphoniumsalz steht im Gleichgewicht mit dem noch nicht umgesetzten Methylidentriphenylphosphoran (32). Die größere Basizität von 32 im Vergleich zu der des Ylides 34 führt dann unter Umylidierung zum 3-Pentinylidentriphenylphosphoran (34) und Methyltriphenylphosphoniumbromid (33). Die Farbe der Lösung schlägt dabei langsam von orange-gelb nach rot um. Der Aldehyd 26 wird dann zu dieser Lösung zugegeben und zum entsprechenden (Z)-Olefin umgesetzt.

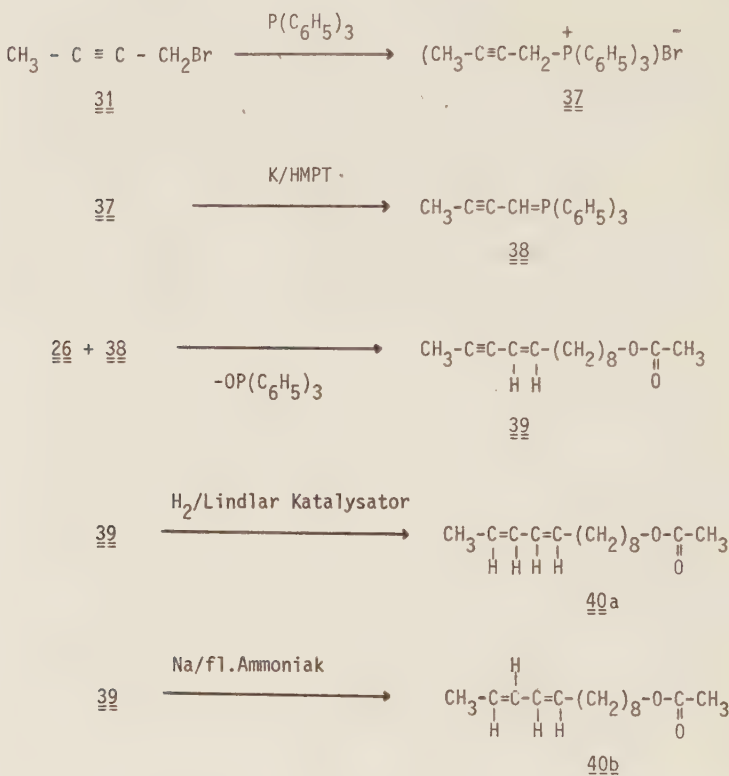
Aus dem Reaktionsgemisch konnte zwar eine Substanz isoliert werden, deren Massen- und ¹H-NMR-Spektrum auf das Acetat 35 hindeuteten; es war aber zu wenig Substanz, um eine endgültige Aussage machen zu können. Um den negativen Einfluß des HMPT als Solvens bei der Alkylierung auszuschalten, wurde folgendes unternommen:

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (33) in absolutem Benzol gibt man die berechnete Menge Butyllithium, um das entsprechende Ylid 32 freizusetzen. Zu der charakteristischen gelben Lösung des Methylidentriphenylphosphorans(32) in Benzol tropft man, wie vorher beschrieben, die berechnete Menge an Brombutin 31 zu. Die Umylidierung findet statt und die Lösung schlägt dabei von gelb nach rot-orange um. Dann wird das Benzol unter Vakuum und Feuchtigkeitsausschluß abgezogen und anschließend durch absolutes HMPT ersetzt, um die Carbonylolefinierung (Z)-stereoselektiv steuern zu können. Die Lösung behält dabei ihre rot-orange Farbe. Anschließend wird der Aldehyd 26 zugetropft. Die Ausbeute war aber kaum besser als bei der Umylidierung in HMPT. Weitere Versuche, um die Ausbeute zu optimieren, verliefen enttäuschend, so daß dieser vom Prinzip her elegante Syntheseweg für unsere Zwecke unbrauchbar blieb.

III.2.2 Darstellung von (Z,Z)- und (Z,E)-9,11-Tridecadienylacetat (40a) und (40b)

Durch Umsetzung des Brombutines 31 mit Triphenylphosphin bekommt man das entsprechende Phosphoniumsalz 37, das mit Kalium in HMPT das 2-Butinyldentriphenylphosphoran (38) liefert. Die weitere Umsetzung mit 8-Formyloctylacetat (26) sollte unter stereoselektiver (Z)-Carbonylolefinierung zu (Z)-9-Tridecen-11-inylacetat (39) führen. Aus 39 ist es dann möglich, durch entsprechende Hydrierung der Dreifachbindung die (Z,E)- und (Z,Z)-Isomeren des 9,11-Tridecadienylacetates (40) zu erhalten. Diese Moleküle stellen eine Strukturabwandlung des Tetradecadienylacetates 1 dar und könnten bei EAG-Vergleichsuntersuchungen eingesetzt werden.

Schema 8: Darstellung von (Z,Z)- und (Z,E)-9,11-Tridecadienylacetat (40a) und (40b) über 1-Brom-2-butin (31)



Dank der Dreifachbindung ist das Butinylbromid 31 genügend reaktionsfähig, um mit Triphenylphosphin in Diäthyläther bei Raumtemperatur reagieren zu können. Das gewonnene Phosphoniumsalz 37 erwies sich aber als sehr hygroskopisch und konnte kaum kristallin gewonnen werden. Die (Z)-stereoselektive Carbonylolefinierung nach der HMPT-Methode mit dem Aldehyd 26 brachte nur Ausbeuten in der Größenordnung von 12 %, die darauf zurückzuführen wa-

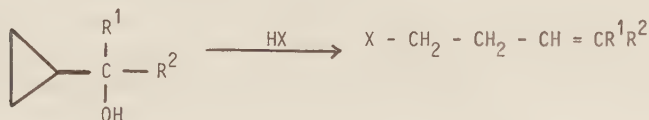
ren, daß wegen seines hygroskopischen Charakters das Phosphoniumsalz 37 nicht sauber und kristallin herzustellen war.

Um das Problem der bei den beiden Synthesevarianten auftretenden unbefriedigenden Ausbeuten zu lösen, wurde zuletzt die Darstellung der Ylid-Komponente (E)-3-Pentenylidentriphenylphosphoran (23) mittels Julia-Synthese ⁸⁶⁾ versucht.

III.3 Darstellung von (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) sowie (Z,E)-9,12-Tetradecadiensäuremethylester (47) über Julia-Synthese ⁵⁴⁾

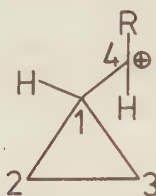
III.3.1 Julia-Synthese ⁸⁶⁾

Die homoallylische Umlagerung bei cyclopropyl-substituierten Verbindungen ist Thema zahlreicher Untersuchungen im Arbeitskreis von M. Julia ^{86) 87) 88) 89)} gewesen. Es wird gezeigt, daß die saure Hydrolyse der sekundären und tertiären α -Cyclopropylalkohole unter Ringöffnung zu Alkenen führt:



Die Geometrie der Doppelbindung hängt dann von der Natur der Substituenten R^1 und R^2 ab. Im allgemeinen erhält man Gemische von (Z)- und (E)-Alkenen ^{87) 89)}. Im Falle sekundärer Alkohole führt die saure Hydrolyse zu (E)-Alkenen mit einer Selektivität $\geq 95\%$ ⁸⁶⁾. Zur Erklärung dieser Selektivität wird die Bildung eines Carbeniumiones postuliert ⁸⁸⁾, dessen bevorzugte Konformation nach spektroskopischen Untersuchungen wie im Schema 9 zu formulieren wäre:

Schema 9: Bevorzugte Konformation des Carbeniumiones aus sekundären α -Cyclopropylalkoholen:

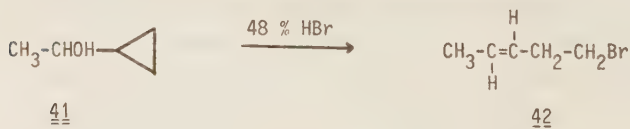


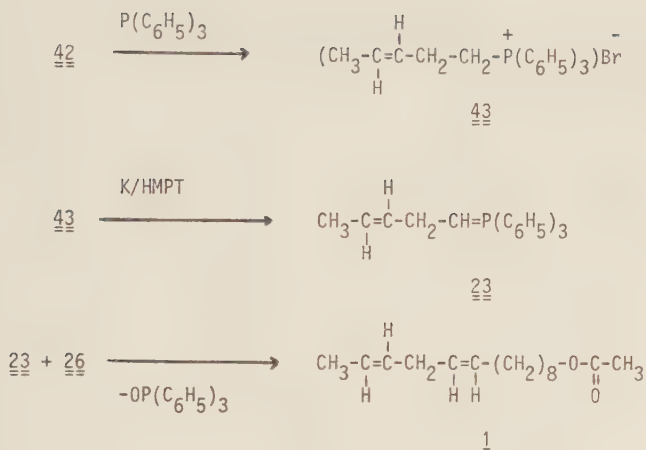
Der Angriff des nukleophilen Substituenten kann unter homoallylischer Umlagerung am C-Atom 2 oder 3 unter Erhaltung der (E)-Anordnung an der Bindung C₁ - C₄ erfolgen.

III.3.2 Darstellung von (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1)

Mit Hilfe der Julia-Synthese erhält man aus 1-Cyclopropyläthanol (41) durch Behandlung mit wäßriger HBr das (E)-1-Brom-3-penten (42) in 95 %-iger Reinheit. Die Umsetzung des Pentenylbromides 42 mit Triphenylphosphin in Benzol führte zu (E)-3-Pentenyltriphenylphosphoniumbromid (43), ohne daß dabei eine Isomerisierung beobachtet werden konnte. Das Salz 43 läßt sich gut reinigen und kristallin erhalten. Die Umsetzung von 43 mit Kalium in HMPT bringt eine dunkelrote Lösung des Ylides 23, zu der der Aldehyd 26 zugetropft wird. Das (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) konnte in 50 %-iger Ausbeute aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Auf diese Weise läßt sich das Pheromon 1 in wenigen Stufen und etwa 20 % Gesamtausbeute herstellen.

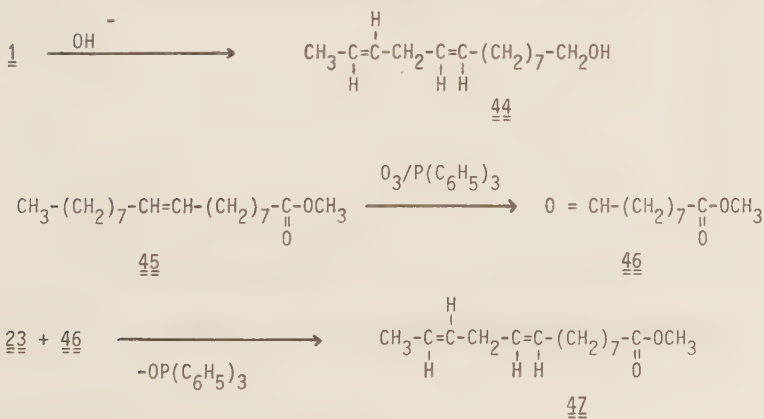
Schema 10: Darstellung von 1 mittels Julia-Synthese





Zur Strukturabwandlung des Pheromonmoleküles wurde aus 1 durch vorsichtige Verseifung mit 1 N Natronlauge in Methanol das (Z,E)-9,12-Tetradecadien-1-ol (44), das auch als Pheromon beschrieben ist (Tabelle 1), dargestellt. Ferner wurde die (Z)-Carbonylolefinierung von 8-Formyloctansäuremethylester (46) mit dem Ylid 23 durchgeführt. 46 erhält man aus Ölsäuremethylester (45) durch Ozonolyse⁵⁰). (Z,E)-9,12-Tetradecadiensäuremethylester (47) konnte in 50 %-iger Ausbeute isoliert werden.

Schema 11: Darstellung von (Z,E)-9,12-Tetradecadien-1-ol (44) und (Z,E)-9,12-Tetradecadiensäuremethylester (47)



III.3.3 I.R-, ^1H -NMR-Spektren und gaschromatographische Analysen der dargestellten Verbindungen

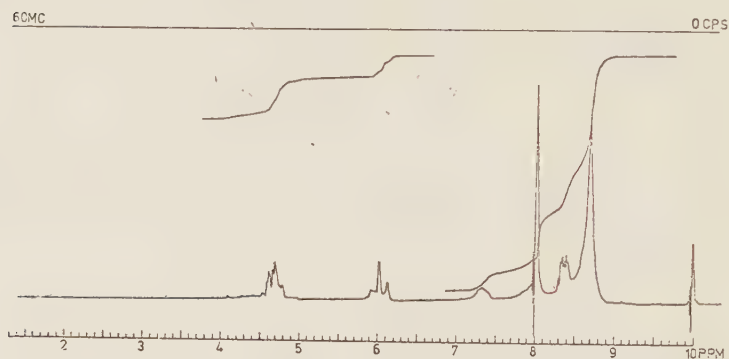


Abbildung 5: ^1H -NMR-Spektrum von (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) in CCl_4

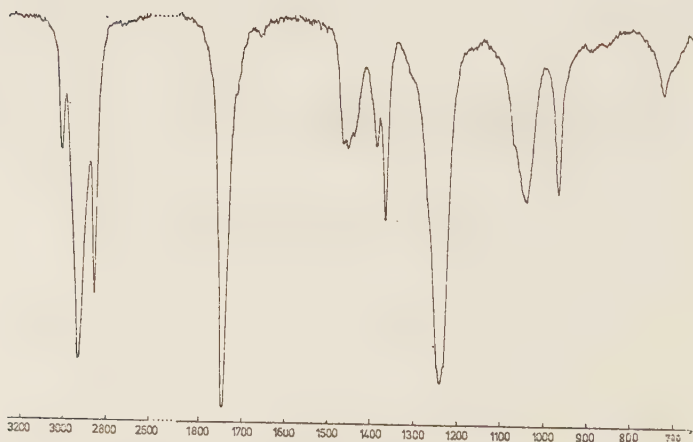


Abbildung 6: IR-Spektrum von (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1)



Abbildung 7: ^1H -NMR-Spektrum von (Z,E)-9,12-Tetradecadiensäuremethylester (47) in CCl_4

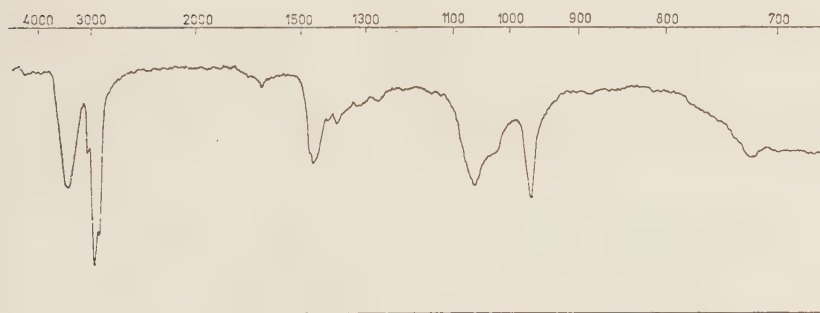


Abbildung 8: IR-Spektrum von (Z,E)-9,12-Tetradecadien-1-ol (44)

Die Reinheit der isolierten Verbindungen wurde gaschromatographisch auf einer Dünnschicht-Kapillarsäule mit Silikongummi-Phase OV 101 kontrolliert. Da die saure Hydrolyse der α -Cyclopropylalkohole und die (Z)-Carbonyl-olefinierung nicht mit 100 %-iger Stereoselektivität verlaufen, waren neben dem (Z,E)-Isomeren als Hauptkomponente noch die (E,E)-, (Z,Z)- und (E,Z)-Isomeren als Nebenprodukte zu erwarten. Die gaschromatographische Analyse zeigt, daß das (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) und der (Z,E)-9,12-Tetradecadiensäuremethylester (47) in etwa 95 bzw. 90 %-iger Reinheit vorliegen.

Da die (E,E)-, (Z,Z)- und (E,Z)-Isomeren als Referenzsubstanzen nicht zur Verfügung standen, war eine Zuordnung der beobachteten Peaks für die Nebenprodukte nicht möglich.

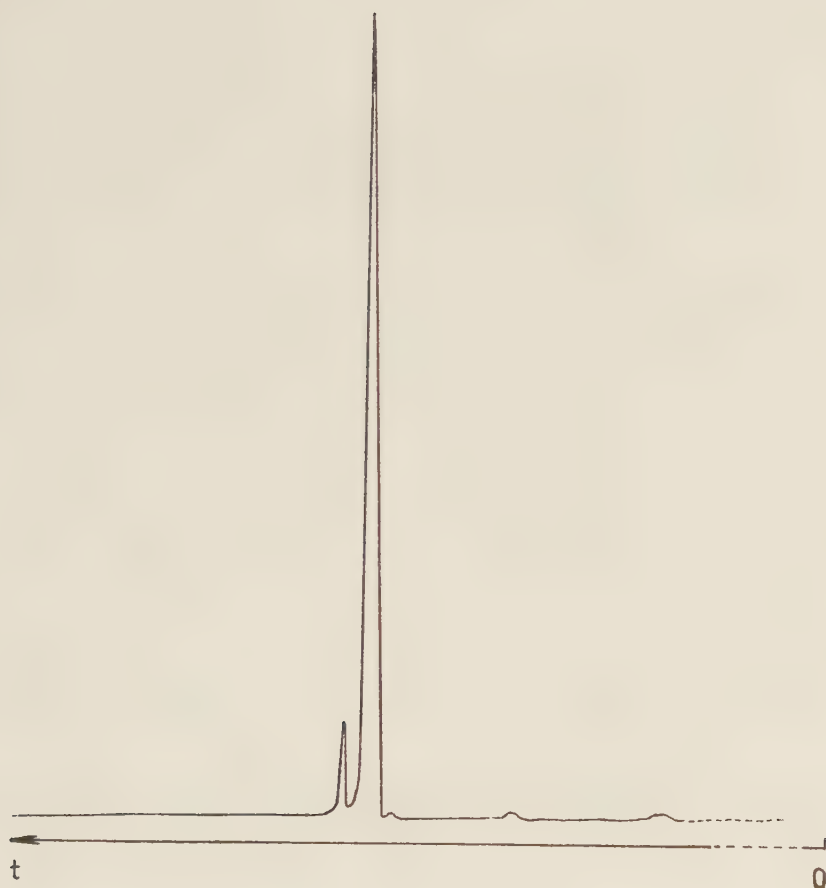


Abbildung 9: Gaschromatogramm des (Z,E)-9,12-Tetradecadienyl-
acetat (1). 50 m Dünnschichtstahlkapillarsäule, 0,3 mm i.D.
Silikongummi-Phase OV 101.
Säulentemperatur 170° C, Inj. 280° C, FID 280° C.
Trärgas = 2 ml Stickstoff/min.
Eingespritzte Menge = 0,15 µl.
Retentionszeiten: 15,7 mn (Hauptprodukt),
16,4 mn (Nebenprodukt).

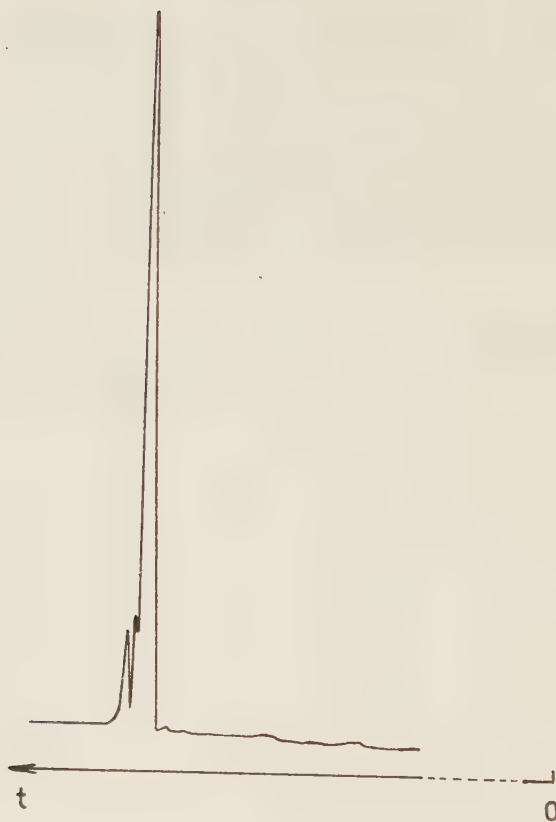


Abbildung 10: Gaschromatogramm des (Z,E)-9,12-Tetradecadiensäure-methylester (47).

50 m Dünnschichtstahlkapillarsäule, 0,3 mm i. D.

Silikongummi-Phase OV 101

Säulentemperatur 170° C, Inj. 280° C, FID 280° C

Trärgas = 2 ml Stickstoff/min.,

Eingespritzte Menge = 0,3 µl.

Retentionszeiten: 22,7 mn (Hauptprodukt),

23,2 mn (1. Nebenprodukt),

23,5 mn (2. Nebenprodukt).

IV. Elektroantennogramme und Struktur-Aktivitätsbeziehungen

Als Schmetterling, bei dem das Pheromon 1 aus Weibchen isoliert wurde, stand uns *Spodoptera litura* (Noctuidae) als biologisches Testobjekt zur Verfügung. Die physiologische Wirksamkeit der dargestellten Verbindungen wurde mittels der Elektroantennogramntechnik (EAG) untersucht.

Die EAG-Vergleichsmessungen für verschiedene Substanzen mußten an mehreren Tieren durchgeführt werden, weil Faktoren wie Alter der Männchen, Zeitpunkt der Messung und Ermüdungserscheinungen oft die Ergebnisse stark beeinflussen, so daß große Wirksamkeitsschwankungen auftreten können.

Die Ergebnisse sind in Form von Aktivitätskennlinien (Abb. 11) dargestellt. Die Abweichung der Kurven bei der Reizquellenbeladung $0,1 \mu\text{g}$ ist auf temporäre Schwankungen der physiologischen Antwort zurückzuführen. Um regelmäßige Kennlinien zu gewinnen, müßte eine größere Anzahl von *Spodoptera litura* Männchen gemessen und statistisch ausgewertet werden.

Die Riechschwelle für das (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) liegt bei $0,001 \mu\text{g}$ Reizquellenbeladung, was der üblichen Größenordnung für ein Pheromon entspricht ⁵¹⁾.

Aus dieser Untersuchung kann man schließen, daß die zwei Verbindungen 44 und 47 elektrophysiologisch etwa 30 bis 100 mal schlechter als das (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) wirken.

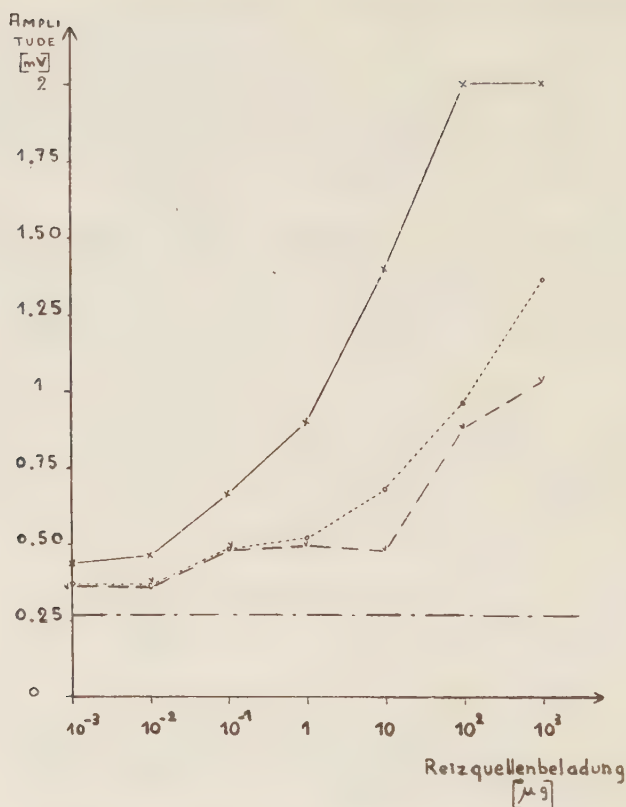


Abbildung 11: Summenableitung einer Antenne *Spodoptera litura* ♂
 Ruhepotentialänderung (mV) im Verhältnis zur
 Reizquellenbeladung (µg)
 x — x (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1)
 o - - - - o (Z,E)-9,12-Tetradecadiensäuremethylester (47)
 v - - - v (Z,E)-9,12-Tetradecadien-1-ol (44)
 — - — Luft (Blindwert)

Weiter wurde die Aktivität des Pheromons 1 mit zwei doppelt ungesättigten Acetaten, (E,Z)-9,11-Tetradecadienylacetat (48) und (E,Z)-9,11-Hexadecadienylacetat (49) und mit vier einfach ungesättigten Acetaten, (Z)-9-Dodecenylyacetat (50), (Z)-9-Tetradecenylacetat (51), (Z)-9-Hexadecenylacetat (52) und (Z)-11-Hexadecenylacetat (53) verglichen (Tabelle 2 a-f, Abbildungen 12 und 13).

Tabelle 2 a-f: EAG *Spodoptera litura* ♂

Membranpotentialänderung (mV) bei höheren Reizquellenbeladungen (µg). Alle Verbindungen wurden relativ zu 1 gemessen.

a.

Verbindung	Reizquellenbeladung (µg)		
	10	100	1000
<u>1</u>	0.41	0.68	1.00
<u>49</u>	0.25	0.10	
<u>52</u>	0.25	0.20	0.22

b.

Verbindung	Reizquellenbeladung (µg)		
	10	100	1000
<u>1</u>	1.26	1.39	1.30
<u>51</u>	0.76	0.95	0.97
<u>53</u>	0.18	0.26	0.25

c.

Verbindung	Reizquellenbeladung (µg)		
	10	100	1000
<u>1</u>	3.20	4.93	4.80
<u>48</u>	1.20	1.20	1.93

d.

Verbindung	Reizquellenbeladung (µg)		
	10	100	1000
<u>1</u>	0.80	1.33	1.24
<u>51</u>	0.71	1.02	1.24
<u>50</u>	0.77	1.06	1.11

e.

Verbindung	Reizquellenbeladung (µg)		
	10	100	1000
<u>1</u>		0.66	0.62
<u>51</u>	0.31	0.48	0.40
<u>50</u>	0.42	0.66	0.53

f.

Verbindung	Reizquellenbeladung (µg)		
	10	100	1000
<u>1</u>	3.53	6.33	6.66
<u>51</u>	3.40	6.33	6.66
<u>50</u>	1.86	2.26	6.00

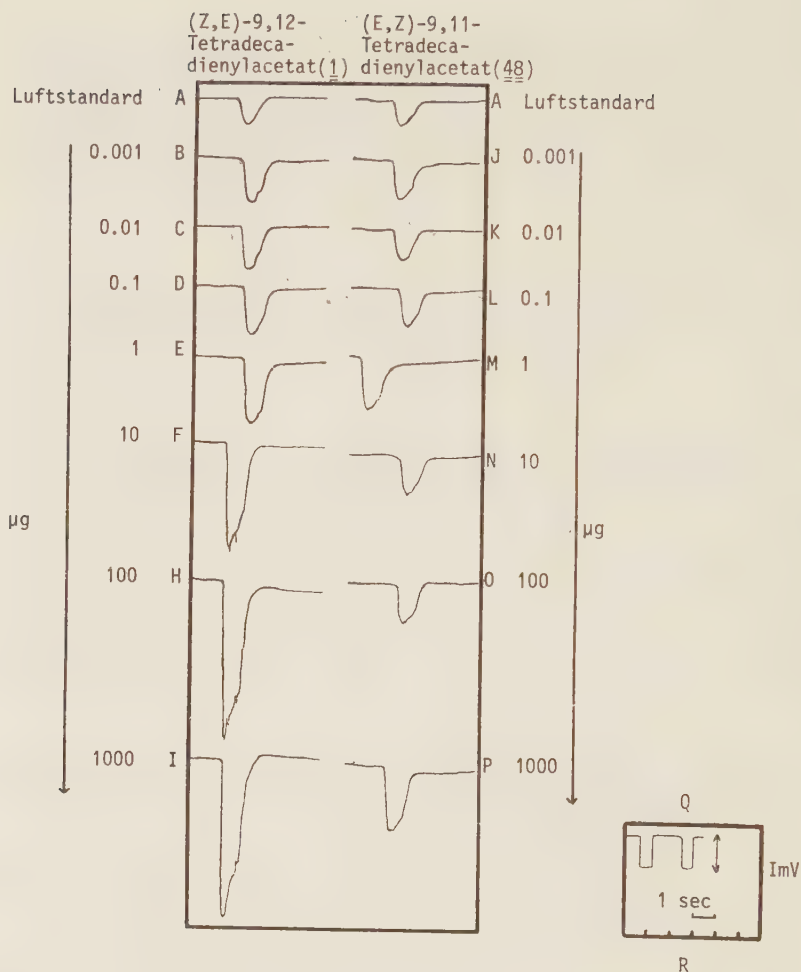


Abbildung 12: Summenableitung der Membranpotentiale an der Antenne eines *Spodoptera litura* Männchens (EAG), Antwort auf verschiedene Reizquellenbeladungen. A = Kontrolle (Luftstrom)
 B - I = (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) bei steigender Reizquellenbeladung. J - P = (E,Z)-9,11-Tetradecadienylacetat (48) bei steigender Reizquellenbeladung. Q = Kalibrierung, R = Reizimpulsdauer = 1 sec.

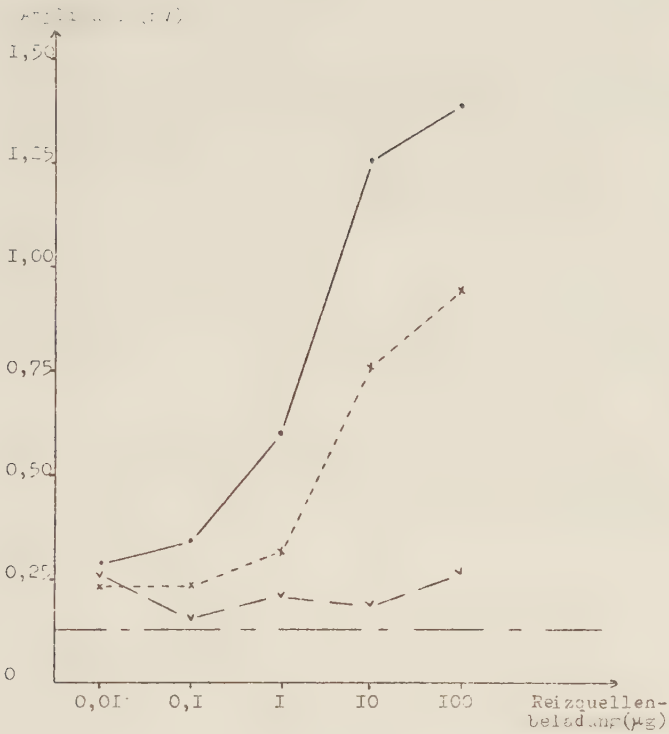


Abbildung 13: Summenableitung einer Antenne *Spodoptera litura* ♂

Ruhepotentialänderung (mV) im Verhältnis zur

Reizquellenbelastung (μg)

• — • = (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1)

x - - - x = (Z)-9-Tetradecenylacetat (51)

▼ — ▼ = (Z)-11-Hexadecenylacetat (53)

— - — = Luft (Blindwert)

Von diesen 6 Verbindungen zeigten nur (Z)-9-Tetradecenylacetat (51) und (Z)-9-Dodecenylacetat (50) meßbare Wirksamkeit. Um die relative Aktivität dieser zwei Verbindungen genauer zu bestimmen, wurden sie jeweils mit 1 vergleichend an drei verschiedenen Männchen gemessen. Die Tabelle 2 d-f zeigt, daß die Wirksamkeit des (Z)-9-Dodecenylacetates (50) sich in der Größenordnung von der des (Z)-9-Tetradecenylacetates (51) bewegt. Aus der Untersuchung bei den niedrigeren Reizquellenbelastungen kann man schließen, daß diese zwei Verbindungen etwa 10 bis 30 mal schlechter als 1 wirken.

Wie man aus den Tabellen 2 a-f entnehmen kann, treten bei Reizquellenbelastungen $> 100 \mu\text{g}$ Adaptionerscheinungen auf, die oft zur Ausbildung eines Endplateaus der Potentialänderung führen.

Bei *Spodoptera litura* stellt 1 neben dem (Z,E)-9,11-Tetradecadienylacetat (54) eine Komponente des weiblichen Sexuallockstoffgemisches dar ³²). Die wirksamste Zusammensetzung des Gemisches in Laborversuchen betrug 9/1 (Z,E)-9,11-Tetradecadienylacetat (54)/(Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) ³²).

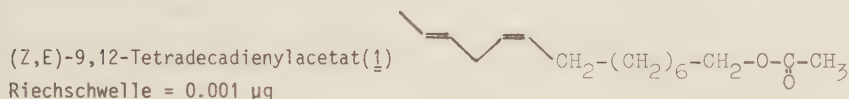
Unsere Vergleichsuntersuchungen zeigen die hohe Spezifität der *Spodoptera litura* Männchen für 1. Das (E,Z)-9,11-Isomere der Pheromonkomponente 54 sowie die einfach bzw. doppelt ungesättigten Acetate der Kohlenstoffkettenlänge von 16 C-Atomen besitzen keine Aktivität mehr. Beim Ersatz der Acetatgruppierung durch andere funktionelle Gruppen erfährt das Molekül einen Aktivitätsverlust um den Faktor 30 bis 100. Die Aufhebung der Doppelbindung in der Zwölf- Stellung verursacht eine Wirksamkeitsabnahme um den Faktor 10 bis 30.

Von den gemessenen Verbindungen zeigten nur 1, 50 und 51 eine Wirksamkeit, also Verbindungen, die eine Doppelbindung mit (Z)-Geometrie in der Neun-Stellung besitzen.

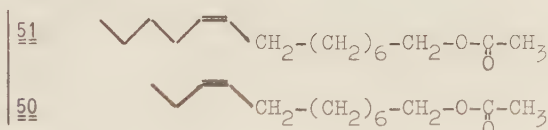
Die Verlängerung der Kohlenstoffkette um 2 C-Atome reichte bereits aus, um die Wechselwirkung zwischen Pheromonmolekül und Akzeptorstruktur so herabzusetzen, daß die Acetate mit einer C_{16} -Kettenlänge keine Aktivität mehr besitzen. Die Acetate mit einer 12-Kohlenstoffkette hingegen werden

von den Riechrezeptoren etwa so gut abgelesen wie das (Z)-9-Tetradecenylacetat (51).

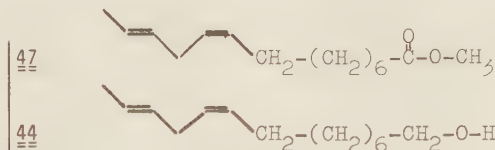
Die hier diskutierten Zusammenhänge zwischen Struktur und elektrophysiologischer Aktivität bei *Spodoptera litura* seien nochmals an den folgenden Formeln aufgezeigt:



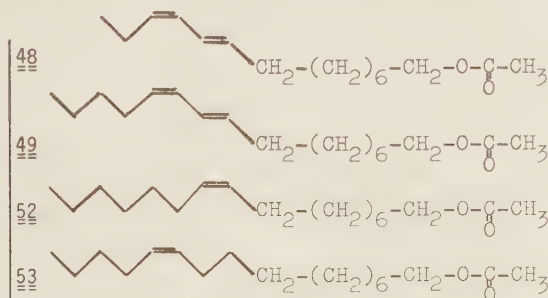
Wirksamkeitsabfall
 um den Faktor 10 bis 30



Wirksamkeitsabfall
 um den Faktor 30 bis 100



elektro-
 physiologisch
 unwirksam



Außerdem zeigte die Aufnahme der Summenableitung der Membranpotentiale bei (Z)-9-Dodecenylacetat (50) das Auftreten langer Relaxationsphasen und die dem Ruhepotentialzusammenbruch entsprechenden Kurven besitzen beim Acetat 50 größere Halbwertsbreite als die der Acetate 1 und 51 (Abbildung 14).

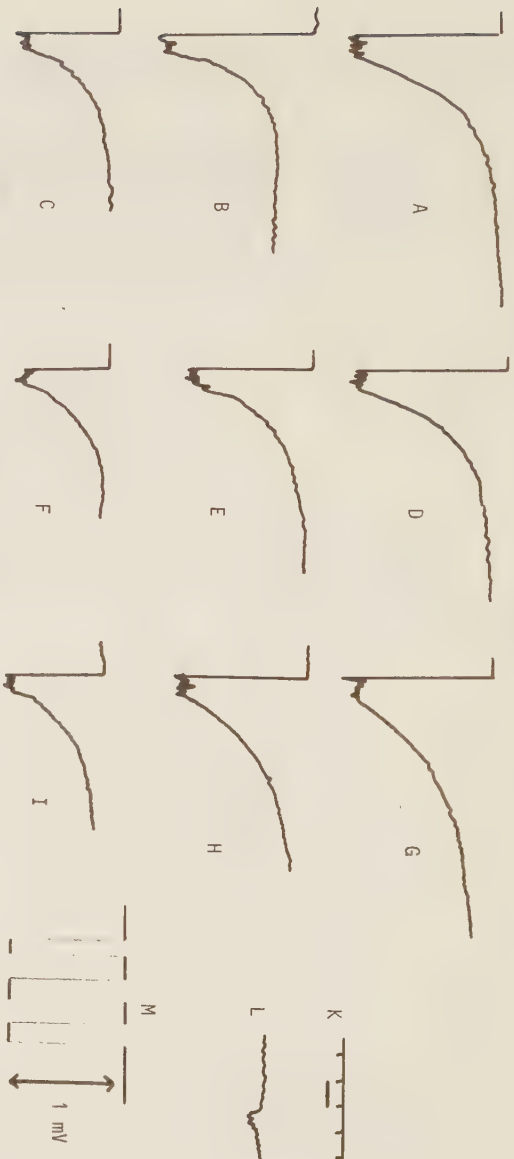


Abbildung 14: Summenableitung der Membranpotentiale an der Antenne eines *Spodoptera litura* ♂

Form der Kurven bei hohen Reizquellenbelastungen

A - C = (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat ($\frac{1}{1}$) bei Reizquellenbelastungen 1000, 100, 10 μg

D - F = (Z)-9-Tetradecenylacetat ($\frac{51}{1}$) bei Reizquellenbelastungen 1000, 100, 10 μg

G - I = (Z)-9-Dodecenylnacetat ($\frac{50}{1}$) bei Reizquellenbelastungen 1000, 100, 10 μg

K = Reizimpulsdauer = 1 sec

L = Luftstandard

M = Kalibrierung

Da andere Lepidopterenspecies als *Spodoptera litura*, bei der 1 als weiblicher Sexuallockstoff isoliert wurde, nicht zur Verfügung standen, war es nicht möglich, diese EAG-Vergleichsuntersuchungen fortzuführen.

Um weitere Vergleiche machen zu können, wurden 2 Beispiele aus einer umfangreichen Untersuchung an Noctuiden-Arten entnommen, die von E. Priesner (Max-Planck-Institut für Verhaltensforschung, Seewiesen, BRD) mittels EAG durchgeführt wurde (51) (90).

Die Tabelle 3 zeigt die Reaktionsspektren der 2 Noctuiden-Arten *Spodoptera exigua* und *Plodia interpunctella* für das Pheromon 1, zwei weitere doppelt ungesättigte Acetate (Z,E)-7,10-Dodecadienylacetat (55) und (Z,E)-11,14-Hexadecadienylacetat (56) und das (Z)-9-Tetradecenylacetat (51).

Tabelle 3: Reizquellenbeladungen (μg), die bei den entsprechenden Männchen die gleiche EAG-Amplitude auslösen

	<i>Spodoptera</i> <i>exigua</i>	<i>Plodia</i> <i>interpunctella</i>
(Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (<u>1</u>)	0.001	0.003
(Z)-9-Tetradecenylacetat (<u>51</u>)	0.03	0.3
(Z,E)-7,10-Dodecadienylacetat (<u>55</u>)	0.03	30
(Z,E)-11,14-Hexadecadienyl- acetat (<u>56</u>)	0.1	100

Die zwei Acetaten 55 und 56 stellen eine Molekülabwandlung von 1 dar, bei der der im Abschnitt A.II.3 definierte Parameter m unter Konstanzhaltung der anderen Parameter variiert wird. In den drei Acetaten 1, 55 und 56 bleibt das Molekülende identisch.

Die Reaktionsspektren der zwei ausgewählten Noctuiden-Arten zeigen die große Spezifität für den arteigenen Lockstoff. Bei *Spodoptera exigua* erfährt das Pheromonmolekül bei einer Änderung von m um 2 Einheiten oder bei der Aufhebung der Doppelbindung in der 12-Position einen Aktivitätsverlust um den Faktor 30. Das Dodecadienylacetat 55 wird von den männlichen Akzep-

torstrukturen noch etwa so gut wie das (Z)-9-Tetradecenylacetat (51) abgelesen. Die Verlängerung der Kohlenstoffkette um zwei C-Atome zum Hexadecadienylacetat 56 führt zu einem größeren Wirksamkeitsabfall.

Bei *Plodia interpunctella* führt bereits eine Verlängerung oder Verkürzung der Kohlenstoffkette zur Unwirksamkeit und das (Z)-9-Tetradecenylacetat (51) wirkt 100 mal schlechter als 1. Die *Plodia interpunctella* Männchen müssen somit spezialisierte Akzeptorstrukturen besitzen, bei denen jede geringfügige Änderung des Pheromonmoleküls bereits zu einem drastischen Wirksamkeitsabfall führt.

Aufgrund der beschränkten Anzahl zur Verfügung stehender Verbindungen und Falterarten war es nicht möglich, eine vollständige Untersuchung über Struktur-Aktivitätsbeziehungen bei doppelt ungesättigten Pheromonen durchzuführen. So konnte nicht der Einfluß der Variation sämtlicher im Abschnitt A.II.3 definierten Parameter auf die Wirksamkeit des Pheromonmoleküls geprüft werden.

Unsere Ergebnisse bestätigen jedoch die bei einfach ungesättigten Pheromonen festgestellten Wirksamkeitsvariationen ⁵¹). Die Pheromonrezeptoren bei Arten, die doppelt ungesättigte Verbindungen als Pheromon besitzen, scheinen aber eine größere Spezifität aufzuweisen, als die entsprechenden Rezeptoren bei Arten mit einfach ungesättigten Lockstoffen. Dies zeigte sich speziell bei *Plodia interpunctella*, wo diese Spezifität besonders ausgedrückt scheint.

Bei *Spodoptera litura* stellt man ebenfalls fest, daß die Umkehr der Geometrie der zwei Doppelbindungen bei der Pheromonkomponente 54 zur Unwirksamkeit führt, während die entsprechende Wirksamkeitsabnahme bei Arten mit einfach ungesättigten Lockstoffen nur in der Größenordnung eines Faktors 3 liegt.

Weiter läßt sich bemerken, daß Arten, die die gleiche Verbindung als Pheromon-Komponente besitzen, sich jedoch in ihren Reaktionsspektren unterscheiden können. Da diese Reaktionsspektren die Wechselwirkung zwischen Pheromonmolekül und Akzeptorstrukturen der Dendritenmembran widerspiegeln, zeigen die EAG-Messungen, wie artspezifisch die Pheromonrezeptoren fungieren.

C. Experimenteller Teil

Sämtliche Umsetzungen mit Alkylidentriphenylphosphoranen wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Das bei der stereoselektiven (Z)-Carbonylolefinierung verwendete Lösungsmittel Hexamethylphosphorsäuretriamid wurde über fein pulverisiertem Calciumhydrid bei 3 Torr mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt, über eine Silberspiegelkolonne destilliert und anschließend unter Stickstoff aufbewahrt.

Zur Aufnahme der IR-Spektren stand ein Beckmann IR 5 A Spektralphotometer zur Verfügung.

Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Spektrometer C - 60 HL der Firma J. E. O. L. aufgenommen, TMS als innerer Standard, Lösungsmittel CDCl_3 .

Die gaschromatographischen Untersuchungen erfolgten mit einem Gaschromatograph vom Typ 990 der Firma Perkin-Elmer.

Die chemischen Analysen sind mit dem C. H. N. Verbrennungsautomat der Firma Heraeus durchgeführt und die Massenspektren mit dem Gerät Modell CH - 4 B (EFO - 4 B - Quelle) 70 eV der Firma Varian MAT aufgenommen worden.

I. (Z)-9-Octadecenylacetat (25)

wurde nach einer modifizierten Vorschrift von B. Helferich und W. Schäfer⁹¹⁾ aus 134.00 g (500 mmol) Oleylalkohol (24), 51.00 g (500 mmol) Essigsäureanhydrid und 47.40 g (600 mmol) absolutem Pyridin hergestellt.

Ausbeute 124.00 g (80 %)

Sdp. 131 - 135° C / 0.04 Torr (Lit.⁹¹⁾ 216 - 220° C / 14 Torr)

II. Darstellung der funktionellen Aldehyde 26 und 46

Allgemeine Arbeitsvorschrift ⁵⁰⁾

200 mmol des Alkenderivates werden in 100 ml absolutem Methylenchlorid gelöst und bei -40° C wie in Lit.⁵⁰⁾ ozonisiert. Zur reduktiven Spaltung des Ozonids werden 52.40 g (200 mmol) Triphenylphosphin langsam und unter Kühlung zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Methylenchlorid wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand mit Hexan versetzt und auf -20° C abgekühlt. Triphenylphosphin-oxid fällt nahezu quantitativ aus, wird abgesaugt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand über eine Silberspiegelkolonne fraktioniert. Dabei entsteht in jedem Fall neben dem Aldehyd 26 oder 46 Nonanal, das bei 51° C / 0.9 Torr übergeht.

II.1 8-Formyloctylacetat (26)

Nach Vorschrift C.II aus 62.00 g (200 mmol) Oleylacetat (25) und 52.40 g (200 mmol) Triphenylphosphin.

Ausbeute 25.00 g (62.5 %)

Sdp. 95° C / 0.2 Torr (Lit. ⁷⁹⁾ 162° C / 14 Torr)

II.2 8-Formyloctansäuremethylester (46)

Nach Vorschrift C.II aus 59.20 g (200 mmol) Ölsäuremethylester (45)

Ausbeute 26.00 g (70 %)

Sdp. 77 - 79° C / 0.05 Torr (Lit. ⁵⁰⁾ 118° C / 3 Torr)

III. (Z)-stereoselektive Carbonylolefinierung in HMPT

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Ylidlösung

In ein Schlenkrohr gibt man unter Stickstoffschutz 50 ml absolutes HMPT und 1.95 g (50 mmol) klein geschnittenes Kalium. Die entstandene dunkel-

blaue Lösung wird 2 Stunden gerührt, wobei alles Kalium sich langsam löst und die Farbe nach braun umschlägt. Zu dieser Basenlösung wird dann das jeweils gewünschte Phosphoniumsalz zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 3 Stunden gerührt. Das dabei entstandene Dimethylamin wird anschließend im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur abgezogen und die Ylidlösung direkt zur Olefinierung verwendet.

IV. 1,3-Dithiacyclohexan (1,3-Dithian) (16)⁸²⁾

wurde aus 31 ml Bortrifluoridätherat, 62 ml Eisessig, 27.75 g (257 mmol) 1,3-Dimercaptopropan (15) und 25 ml (283 mmol) Methylal nach der Vorschrift von D. Seebach⁸²⁾ hergestellt.

Ausbeute 27.00 g (88 %)

Schmp. 51° C (Lit.⁸⁸⁾ 52 - 53° C)

V. 2-(2-Butenyl)-1,3-dithiacyclohexan (19)

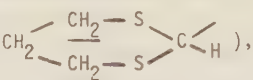
In ein Schlenkrohr mit Kühlmantel gibt man unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoffschutz 360 ml wasserfreies Tetrahydrofuran und 21.90 g (183 mmol) 1,3-Dithian (16). Die Lösung wird auf -30° C abgekühlt und die äquivalente Menge einer titrierten Lösung von Butyllithium in Hexan langsam unter Rühren zugegeben. Nach 8 Std. werden 24.30 g (180 mmol) Crotylbromid langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere 24 Std. gerührt. Danach läßt man einige Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionsmischung wird in das dreifache Volumen Wasser gegossen, mehrmals mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Kaliumhydroxidlösung gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und eingeengt. Man erhält eine gelbe Flüssigkeit, deren mehrfache Destillation sauberes 2-(2-Butenyl)-1,3-dithiacyclohexan (19) lieferte.

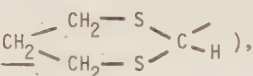
Ausbeute 19.40 g (62 %)

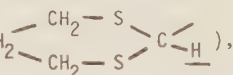
Sdp. 75 - 77° C / 0.15 Torr

MS (70 eV): m/e = 174 (M⁺), 119.

IR (Film): 2850 (C-H), 1625 (C=C), 1420 (C-H), 1370 (CH₃), 960 ((E) = C-H), 905 cm⁻¹ (charakteristische Bande der 1,3-Dithiane).

¹H-NMR (CCl₄): τ = 7.1 - 7.4 (m, CH₂ ) ,

7.8 - 8.2 (m, CH₂ ) ,

6.12 (t, J = 6.7 Hz, CH₂ ) ,

4.4 . 4.7 (m, CH=CH), 8.2 - 8.5 (m, -CH₃),

7.5 - 7.8 (m, =C-CH₂-).

VI. 3-Pentenal (20)

In einem 1 l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und mechanischem Glasrührer setzt man 2.45 g (14 mmol) 2-(2-Butenyl)-1,3-dithian (19), 8.80 g (32 mmol) Quecksilber-(II)-Chlorid und 3.70 g (17 mmol) Quecksilberoxid in 73 ml Trimethylenglykol und 30 ml Wasser um. Das Reaktionsgemisch wird unter heftigem Rühren 7 Std. lang auf 100° C erhitzt und dabei ein Stickstoffstromdurchgeleitet. Dieser geht durch drei hintereinander geschaltete Kühlfallen (Eiswasser/NaCl, Aceton/Trockeneis, flüssige Luft). In den zwei ersten Kühlfallen sammeln sich jeweils eine wäßrige und eine organische Phase. Die organische Phase wird abgetrennt und getrocknet.

Ausbeute 0.12 g (10 %)

IR (Film): 2950 (C-H), 1720 (C=O), 1640 (C=C), 970 cm⁻¹ ((E) = C-H).

VII. 2-Butin-1-ol (30)

wurde aus 231.00 g (1.85 Mol) 1,3-Dichlor-2-buten (28) nach der Vorschrift von P. J. Ashworth, G. H. Mansfield und M. C. Whiting⁸⁴⁾ hergestellt.

Ausbeute 74.80 g (58 %)

Sdp. 45 - 47° C / 11 Torr (Lit.⁸⁴⁾ 55° C / 8 Torr)

$n_D^{21} = 1.4522$ (Lit.⁸⁴⁾ $n_D^{20} = 1.4550$)

VIII. 1-Brom-2-butin (31)

Nach der Vorschrift von A. Roedig⁸⁵⁾ aus 21.00 g (300 mmol) 2-Butin-1-ol (30), 1 ml Pyridin und 30.00 g (110 mmol) Phosphortribromid.

Ausbeute 24.00 g (60 %)

Sdp. 70 - 72° C / 100 Torr (Lit.⁸⁵⁾ 80.5 - 84° C / 156 Torr)

$n_D^{20} = 1.5085$ (Lit.⁹²⁾ $n_D^{20} = 1.5093$)

IX. Methyltriphenylphosphoniumbromid (33)

50.35 g (530 mmol) Methylbromid werden mit Aceton/Trockeneis abgekühlt und mit einer mit Eis/Kochsalz gekühlten benzolischen Lösung von 99.56 g (380 mmol) Triphenylphosphin umgesetzt. Das Reaktionsgemisch läßt man langsam auf Raumtemperatur kommen und anschließend 2 Tage lang stehen. Das ausgefallene Phosphoniumsalz 33 wird abgesaugt und mit Benzol gewaschen.

Ausbeute 121.00 g (89 %)

Schmp. 232° C (Lit.⁶¹⁾ 227 - 229° C)

X. 2-Butinyltriphenylphosphoniumbromid (37)

Da das Phosphoniumbromid 37 auf die übliche Darstellungsmethode, wie z.B. Erhitzen des Butinylbromides 31 mit Triphenylphosphin in Benzol, nicht kristallin erhalten werden kann, werden 26.60 g (200 mmol) 1-Brom-2-butin (31) und 67.30 g (256 mmol) Triphenylphosphin in absolutem Äther umgesetzt. Das Reaktionsgemisch läßt man einige Tage im Kühlschrank stehen. Das ausgefallene Phosphoniumsalz 37 wird abgesaugt. Wegen des hygroskopischen Charakters dieses Phosphoniumsalzes wird es in einer Trockenpistole 24 Std. bei Raumtemperatur im Hochvakuum getrocknet. Eine kleine Portion wurde in wenig Äthanol gelöst und durch Zugabe von Essigester ausgefällt.

Ausbeute 65.00 g (82 % bez. auf Brombutin)

Schmp. 181° C

$C_{22}H_{20}PBr$ (395.3) Ber. C 66.85 H 5.10

Gef. C 66.62 H 5.16

IR (KBr): 2830 (C-H), 1440 (C-H), 1115 (P-C₆H₅), 1000 (C₆H₅), 745 und 690 cm⁻¹ (C-H).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.9 - 2.6 (m, aromat. Protonen),
5.07 (d.q, ⁵J_{HH} = 2.6 Hz, ²J_{PH} = 15 Hz, P-CH₂),
8.34 (d.t, ⁵J_{HH} = 2.6 Hz, ⁵J_{PH} = 6 Hz, -CH₃).

XI. Versuch zur Darstellung von (Z)-9-Tetradecen-12-inylacetat (35)

Zu der wie in C.III aus 1.95 g (50 mmol) Kalium und 17.90 g (50 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid (33) bereiteten orangegelben Lösung des Methylids tropft man langsam 3.30 g (25 mmol) 1-Brom-2-butin (31). Die Farbe der Lösung schlägt dabei langsam von orangegelb nach rot um. Nach 2 Std. werden 5.00 g (25 mmol) 8-Formyloctylacetat (26) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht weiter gerührt. Nach 12 Std. ist die Lösung hellbraun geworden. Sie wird auf Eis/Schwefelsäure gegossen und mit

Hexan extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen und dann mit einer 20 % wäßrigen Natriumbisulfitlösung behandelt, um nicht umgesetzten Aldehyd zu entfernen. Die Lösung wird im Vakuum etwas eingeeengt, mit Methyljodid versetzt und auf -20°C abgekühlt. Das im Laufe der Reaktion gebildete Triphenylphosphin fällt dann als Methyltriphenylphosphoniumjodid aus. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand destilliert. Bei $100^{\circ}\text{C}/0.4$ Torr erhält man 200 mg einer Substanz, deren Massen- und Kernresonanzspektren wohl auf die Anwesenheit von 35 hinwiesen. Dennoch konnte das Acetat 35 nicht in reiner Form aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

XII. (Z)-9-Tridecen-11-ynylacetat (39)

Nach der in C.III beschriebenen Vorschrift stellt man aus 1.95 g (50 mmol) Kalium und 17.40 g (44 mmol) 2-Butynyltriphenylphosphoniumbromid (37) eine Lösung des 2-Butynylidentriphenylphosphorans (38) in HMPT her. Zu dieser dunkelroten Lösung werden 9.20 g (46 mmol) 8-Formyloctylacetat (26) zugetropft und dabei eine Abnahme der Farbtintensität beobachtet. Anschließend rührt man 12 Std. bei Raumtemperatur, wobei die Farbe der Lösung nach hellbraun umschlägt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eis/Schwefelsäure gegossen und wie im Versuch C.XI aufgearbeitet.

Ausbeute 1.35 g (13 %)

Sdp. $100 - 115^{\circ}\text{C} / 0.05$ Torr

MS (70 eV): $m/e = 236$ (M^{+}), 193, 176 ($-\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$).

IR (Film): 2940 (C-H), 1735 (C=O), 1650 (C=C), 1230 (C-O),

720 cm^{-1} ((Z) = C-H und $-(\text{CH}_2)_n$).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 4.0 - 5.0$ (überl. m, $-\text{CH}=\text{CH}-$)

6.04 (t, $J = 6.2$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-$),

7.6 - 8.0 (m, $=\text{C}-\text{CH}_2-$),

8.06 (s, CH_3-CO),

8.14 (d, $J = 2$ Hz, $\text{CH}_3-\text{C}\equiv$),

8.20 - 9.0 (m, $-(\text{CH}_2)_6-$).

XIII. (E)-1-Brom-3-penten (42)

21.00 g (244 mmol) 1-Cyclopropyläthanol (41) und 95 ml 48 % wäßrige HBr werden 1 Std. bei Raumtemperatur heftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Hexan extrahiert, die organische Phase mit einer 10 % wäßrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand abdestilliert.

Ausbeute 29.00 g (80 %)

Sdp. 55 - 60° C / 100 Torr (Lit. ⁸⁶) 68-69° C/102 Torr)

$n_D^{20} = 1.4700$ (Lit. ⁸⁶) $n_D^{20} = 1.4683$)

C_5H_9Br (149.0) Ber. C 40.30 H 6.09

Gef. C 40.54 H 6.00

IR (Film): 2920 (C-H), 1670 (C=C), 1440 (C-H), 963 cm^{-1}

((E) = C-H)

1H -NMR (CCl_4): $\tau = 4.55$ (mc, -CH=CH-)

6.68 (t, J = 7 Hz, -CH₂Br)

7.45 (mc, =C-CH₂-),

8.32 (d, J = 4 Hz, CH₃-C=)

XIV. (E)-3-pentenyltriphenylphosphoniumbromid (43)

In einem 1 l Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler löst man 31.70 g (121 mmol) Triphenylphosphin in wenig Benzol und erhitzt die Lösung zum Sieden. Es werden dann 17.40 g (117 mmol) (E)-1-Brom-3-penten (42) zugetropft. Nach einigen Minuten wird die Lösung trüb. Man rührt das Reaktionsgemisch weitere 2 Tage unter leichtem Sieden. In dem Kolben schlägt sich eine ölige Phase nieder. Der Kolbeninhalt wird langsam abgekühlt, wobei das Phosphoniumsalz 43 kristallisiert. Es wird abgesaugt, mit Benzol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute 38.90 g (80 %)

Schmp. 124° C

$C_{23}H_{24}PBr$ (411.3) Ber. C 67.16 H 5.88

Gef. C 66.56 H 5.77

IR (KBr): 2850 (C-H), 1625 (C=C), 1435 (C-H), 1110 (P-C₆H₅)

995 (C₆H₅), 975 cm⁻¹ ((E) = C-H)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.8 - 2.4 (m, arom. Protonen),

4.43 (mc, -CH=CH-),

6.18 (d.t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ²J_{PH} = 11.2 Hz, P-CH₂),

7.10 - 7.90 (m, CH₂-C=),

8.40 (d, J_{HH} = 3 Hz, =C-CH₃).

XV. (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1)

Zu der wie in C.III aus 1.88 g (48 mmol) Kalium und 19.74 g (48 mmol) (E)-3-Pentenyl-triphenylphosphoniumbromid (43) bereiteten roten Lösung des (E)-3-Pentenylidetriphenylphosphorans (23) werden unter Wasserkühlung 8 g (40 mmol) 8-Formyloctylacetat (26) langsam zugegeben und anschließend das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Die hellbraun gewordene Lösung wird dann auf eine Mischung Eis/Schwefelsäure gegossen, mit Hexan extrahiert und die organische Phase weiter wie im Versuch C.XI. behandelt.

Ausbeute 5.03 g (50 %)

Sdp. 126 - 128° C / 0.1 Torr (Lit. ⁵⁵) 115 - 120° C / 0.08 Torr)

$n_D^{22} = 1.4572$ (Lit. ⁵⁵) $n_D^{18} = 1.4598$

$C_{18}H_{28}O_2$ (252.4) Ber. C 76.14 H 11.14

Gef. C 76.24 H 11.18

IR (Film): 3010, 2925 und 2860 (C-H), 1745 (C=O), 1240 (C-O),

965 ((E) = C-H), 725 cm⁻¹ ((Z) = C-H und -(CH₂)_n-)

¹H-NMR (CCl₄): δ = 4,7 (mc, olef. Protonen),

6.03 (t, J = 6 Hz, O-CH₂),

7.33 (mc, =C-CH₂-C=), 8.03 (s, CH₃-C=O),

7.75 - 8.15 (m, =C-CH₂), 8.25 - 8.50 (m, CH₃-C=),

8.50 - 8.90 (-(CH₂)₆-).

MS (70 eV): m/e = 252 (M⁺), 209, 192.

XVI. (Z,E)-9,12-Tetradecadien-1-ol (44)

Zu 18 ml 1 N Natronlauge gibt man 1.00 g (4 mmol) von 1 und etwas Methanol, um eine homogene Lösung zu erreichen. Das Reaktionsgemisch wird 12 Std. zum leichten Sieden erhitzt, anschließend das Methanol abgezogen, der Rückstand mit Äther extrahiert, die ätherische Phase mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abziehen des Äthers wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute 0.60 g (71 %)

Badtemp. 120° C / 0.05 Torr

$C_{14}H_{26}O$ (210.4) Ber. C 79.94 H 12.46

Gef. C 79.84 H 12.32

IR (Film): 3350 (OH), 3025, 2925 und 2880 (C-H), 1650 (C=C),
1060 (C-O), 968 ((E) = C-H), 720 cm^{-1} ((Z) = C-H und $-(CH_2)_n-$).

MS (70 eV): m/e = 210 (M^+), 192 .

XVII. (Z,E)-9,12-Tetradecadiensäuremethylester (47)

Eine HMPT-Lösung des (E)-3-Pentinylditriphenylphosphorans (23) wird nach der Vorschrift C.III aus 0.94 g (24 mmol) Kalium und 9.87 g (24 mmol) (E)-3-Pentenylditriphenylphosphoniumbromid (43) hergestellt. Sie wird unter Kühlung mit 3.72 g (20 mmol) 8-Formyloctansäuremethylester (46) umgesetzt. Eine Stunde nach Zugabe des Aldehydes 46 ist die Farbe von dunkelrot nach hellbraun umgeschlagen. Das Reaktionsgemisch wird weitere 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann wie in C.XI aufgearbeitet.

Ausbeute 2.50 g (50 %)

Sdp. 97 - 99° C / 0.05 Torr

$C_{15}H_{26}O_2$ (238.4) Ber. C 75.58 H 10.99

Gef. C 75.91 H 10.85

MS (70 eV): m/e = 238 (M^+), 207, 206 .

IR (Film): 2900 (C-H), 1740 (C=O), 1650 (C=C), 965 ((E) = C-H),

720 cm^{-1} (ν = C-H und $-(\text{CH}_2)_n-$).

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$: τ = 4.6 - 5.0 (m, olef. Protonen), 6.5 (s, O-CH₃),
 7.2 - 7.6 (m, =C-CH₂-C=), 7.7 - 8.3 (m, =C-CH₂- und -CH₂-C=O),
 8.30 - 8.55 (m, CH₃-C=), 8.55 - 9.0 (m, $-(\text{CH}_2)_5-$).

D. Zusammenfassung

I. (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1)

In der Gruppe der doppelt ungesättigten weiblichen Sexuallockstoffe von Lepidopteren spielt 1 aufgrund seines häufigen Vorkommens eine bedeutende Rolle, da es bereits bei 10 verschiedenen Nachtfalterarten isoliert worden ist. Wegen dieser besonderen Stellung unter den doppelt ungesättigten Pheromonen erschien es sinnvoll, eine einfache Synthesemethode zur Herstellung von 1 auszuarbeiten, und damit mit 1 ausführliche physiologische Vergleichsuntersuchungen durchführen zu können.

Im Vergleich zu früheren Synthesearbeiten, bei denen 1 über Alkinderivate und (E)-1-Brom-2-buten (18a) (trans-Crotylbromid) in 8 bzw. 6 Stufen und 5 bzw. 14 % Ausbeute gewonnen wurde, bestand für diese Arbeit das Ziel, eine leicht durchführbare Synthese unter Verwendung der stereoselektiven (Z)-Carbonylolefinierung nach Wittig zu entwickeln.

II. Die stereoselektive (Z)-Carbonylolefinierung

Die Wittig-Reaktion läßt sich am besten stereoselektiv nach (Z) steuern, wenn sie mit reaktiven Alkylidentriphenylphosphoranen in polaren Lösungsmitteln oder in salzfreien Medien durchgeführt wird.

Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) reagiert mit Alkalimetallen und liefert das Dimethylamin-anion (13) und das bis-(Dimethylamido)-phosphit-anion (14), Basen, die beide in der Lage sind, Alkylidentriphenylphosphorane aus den entsprechenden Phosphoniumsalzen freizusetzen. Die so entstandenen Ylidlösungen können sofort zur Olefinierung eingesetzt werden.

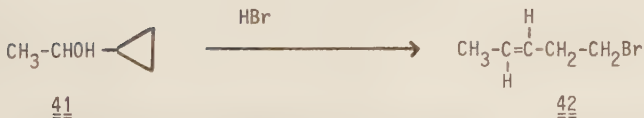
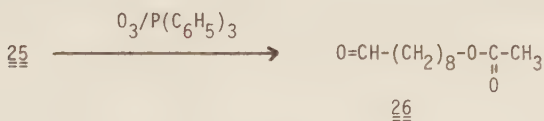
Weiter besitzt das HMPT eine große Polarität und stellt somit ein günstiges Lösungsmittel zur Durchführung von stereoselektiven (Z)-Carbonylolefinierungen dar. Bei der Umsetzung reaktiver Ylide mit Aldehyden in HMPT erhält man in guten Ausbeuten und in 95 %-iger stereochemischer Reinheit (Z)-Olefine.

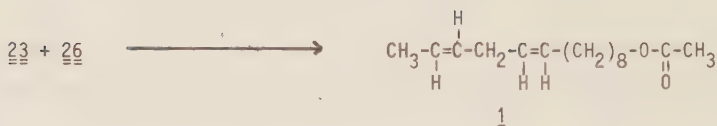
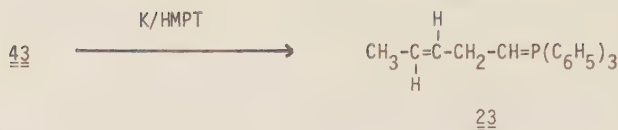
Diese Reaktion eignet sich sehr gut zur Darstellung von (Z)-Alkenderivaten, wie sie oft bei Insektenpheromonen vorgefunden werden.

III. Darstellung des (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetates (1) und Strukturabwandlungen des Pheromonmoleküles:

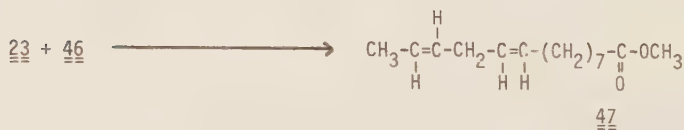
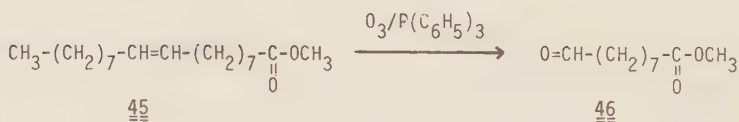
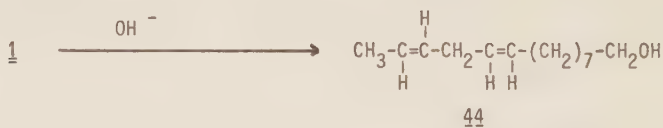
Versuche zur Darstellung von 1 über trans-Crotylbromid (18a) oder Alkin-zwischenstufen verliefen enttäuschend und zeigten die Schwierigkeit, die die Verwendung von 18a aufgrund der wegen der Allylumlagerung auftretenden Isomere darstellt.

Eine einfache Darstellungsmethode wurde mit Hilfe der Julia-Synthese und der stereoselektiven (Z)-Carbonylolefinierung entwickelt; in 5 Stufen und etwa 20 % Gesamtausbeute erhält man das (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) in ca. 95 %-iger Reinheit.





Als Strukturabwandlungen des Pheromonmoleküles wurden die Verbindungen 44 und 47 hergestellt.



IV. Physiologische Wirksamkeitsbestimmung, Struktur-Aktivitätsbeziehungen

In den Antennen der Lepidopteren, die als empfindliche Riechempfänger fungieren, findet eine Wechselwirkung zwischen den Pheromonmolekülen und den Pheromonrezeptoren statt. Den Ort dieser Wechselwirkung stellen die Akzeptorstrukturen der Dendritenmembranoberfläche dar. Sie löst Membranpotentialänderungen aus, die mittels Mikrokapillarelektroden abgegriffen und

in Form von Elektroantennogramm (EAG) aufgenommen werden können.

Diese EAG-Messungen eignen sich gut, um Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität von Pheromonen zu untersuchen. Um die einzelnen, zur Gesamtaktivität beitragenden Merkmale eines Lockstoffmoleküles genau zu bestimmen, kann man das Gerüst und die funktionelle Gruppe des Moleküles durch verschiedene Parameter beschreiben. Die den Variationen dieser Parameter entsprechenden strukturellen Abwandlungen des Lockstoffmoleküles führen zu einer Anzahl von Verbindungen mit "quasi"-Pheromonwirkung, deren elektro-physiologische Wirksamkeit mittels EAG getestet werden kann. Für eine Reihe solcher Verbindungen erhält man bei einer Art ihr artspezifisches Reaktionsspektrum.

Als Noctuidae (Lepidoptera), bei der das (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) als weiblicher Sexuallockstoff isoliert wurde, stand *Spodoptera litura* aus Laborzuchten zur Verfügung. Mittels EAG-Summenableitung wurden die Wirksamkeiten der dargestellten Verbindungen und einiger Strukturabwandlungen vergleichend gemessen.

Tabelle 4 a - d: EAG *Spodoptera litura* ♂

Membranpotentialänderung (mV) bei den Reizquellenbeladungen 10, 100, 1000 µg. Alle Verbindungen wurden relativ zu 1 gemessen.

a.

	0.001	10	100	1000
(Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (<u>1</u>)	0.44	1.40	2.00	2.00
(Z,E)-9,12-Tetradecadiensäuremethylester(<u>47</u>)	-	0.68	0.96	1.36
(Z,E)-9,12-Tetradecadien-1-ol(<u>44</u>)	-	0.48	0.88	1.04

b.

	10	100	1000
(Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (<u>1</u>)	3.20	4.93	4.80
(E,Z)-9,11-Tetradecadienylacetat (<u>48</u>)	1.20	1.20	1.93

Fortsetzung Tabelle 4:

c.

	10	100	1000
(Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (<u>1</u>)	0.80	1.33	1.24
(Z)-9-Dodecenylacetat (<u>50</u>)	0.77	1.06	1.11
(Z)-9-Tetradecenylacetat (<u>51</u>)	0.71	1.02	1.24
(Z)-11-Hexadecenylacetat (<u>53</u>)	0.11	0.25	0.23

d.

	10	100	1000
(Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (<u>1</u>)	0.41	0.68	1.00
(E,Z)-9,11-Hexadecadienylacetat (<u>49</u>)	0.25	0.10	
(Z)-9-Hexadecenylacetat (<u>52</u>)	0.25	0.20	0.22

Wie die Tabelle 4a zeigt, ist die Riechschwelle für das (Z,E)-9,12-Tetradecadienylacetat (1) in der für Pheromone üblichen Größenordnung von 0.001 µg Reizquellenbeladung.

Das Pheromonmolekül erfährt eine Wirksamkeitsabnahme um den Faktor 30 bis 100, wenn man die Acetatgruppierung durch andere funktionelle Gruppen wie Säuremethylester oder Alkohol ersetzt.

Der Austausch der Kohlenstoffe C₁₂ und C₁₃ mit der Doppelbindung durch zwei Methylengruppen verursacht einen Aktivitätsabfall um den Faktor 30. Bei der Verkürzung der Kohlenstoffkette um zwei C-Atome zum (Z)-9-Dodecenylacetat (50) konnte man keine große Wirksamkeitsabnahme im Vergleich zum (Z)-9-Tetradecenylacetat (51) beobachten, während die Verlängerung der Molekülstruktur zu den Acetaten mit C₁₆-Kettenlänge, (Z)-9-Hexadecenylacetat (52) bzw. (Z)-11-Hexadecenylacetat (53) und (E,Z)-9,11-Hexadecadienylacetat (49), bereits zur Unwirksamkeit führte.

Aus dem (Z,E)-9,11-Tetradecadienylacetat (54), das eine Komponente des Lockstoffgemisches von *Spodoptera litura* darstellt, führte die Umkehr der Geometrie der beiden Doppelbindungen zum (E,Z)-9,11-Tetradecadienylacetat (48), das sich als unwirksam erwies.

Bei den *Spodoptera litura* Männchen war die größte elektrophysiologische Aktivität bei den Verbindungen zu registrieren, die eine Doppelbindung mit (Z)-Geometrie in der 9-Position, eine Kohlenstoffkette von 14 oder 12 C-Atomen und eine Acetatgruppierung als funktionelle Gruppe besitzen.

Aus den EAG-Vergleichsuntersuchungen ist es möglich, Rückschlüsse über die Spezifität der Pheromonrezeptoren zu machen. Diese scheinen bei den Schmetterlingsarten mit doppelt ungesättigten weiblichen Sexuallockstoffen eine größere Spezifität zu besitzen, als diejenigen der Arten mit einfach ungesättigten Sexualpheromonen.

E. Literaturverzeichnis

1. A. Roussac, F. Rouessac und J. P. Morizur, *Actualité chimique* 1973 (2), 18.
2. K. E. Kaissling, *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. IV, L. M. Beidler (Herausgeber), S. 351, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1971.
3. P. Karlson und A. Butenandt, *Ann. Rev. Entomol.* 4, 39 (1959).
P. Karlson und M. Lüscher; *Nature* 183, 55 (1959).
4. H. H. Shorey, *Ann. Rev. Entomol.* 18, 349 (1973).
5. J. J. Vollmer und S. A. Gordon, *Chemistry* 48 (5), 6 (1975).
6. L. Jaenicke, *Chemie in unserer Zeit* 9 (2), 50 (1975).
7. E. Wilson und W. Bossert, *Recent. Prog. Hormone Res.* 19, 673 (1963).
8. E. Priesner, *Fortschritte der Zool.* 22 (1), 49 (1973).
9. G. G. Grant, *Experientia* 30, 917 (1974).
10. H. J. Bestmann, O. Vostrowsky und H. Platz, *Experientia* 1977 im Druck.
11. B. Götz, *Experientia* 7, 406 (1951).
12. M. Jacobson, *Insect Sex Pheromones*, Academic Press, New-York-London 1972.
13. W. Kafka, *Umschau* 13, 464 (1971).
14. D. Schneider, *Naturwissenschaften* 58, 194 (1971).
15. H. H. Shorey, *Control of Insect Behaviour by Natural Products*, D. L. Wood (Herausgeber), S. 249, Academic Press, New York-London 1970.
16. M. Boness, *Naturwissenschaftliche Rundschau* 26, 515 (1973).
17. R. W. Holcomb, *Science* 168, 456 (1970).
18. H. H. Shorey, *Proceedings North Central branch - ESA* 27, 30 (1972).
19. W. Roelofs, *Environmental letters* 8 (1), 41 (1975).
20. E. R. Mitchell, *Bioscience* August 1975, 493.

21. J. C. Young und R. M. Silverstein, *Methods in Olfactory Research*, D. G. Moulton, A. Turk und J. W. Johnson (Herausgeber), S. 75, Academic Press, New York - London 1975.
22. A. Butenandt, R. Beckmann, D. Stamm und E. Hecker, *Z. Naturforsch.* 14b, 283 (1959).
23. L. L. Sower, J. A. Coffelt und K. W. Vick, *J. Econ. Entomol.* 66, 1220 (1973).
24. I. Weatherston, C. Descouins und G. G. Grant, *C. R. Acad. Sc.* 281, 1111 (1975).
25. L. E. Browne, M. C. Birch und D. L. Wood, *J. Insect. Physiol.* 20, 183 (1974).
26. L. L. Sower und K. W. Vick, *Environ. Entomol.* 3, 120 (1974).
27. C. J. Sanders, *The Canadian Entomol.* 103, 631 (1971).
28. M. Beroza, *J. Chromato. Science* 13, 314 (1975).
29. H. Arn, E. Städler und S. Rauscher, *Z. Naturforsch.* 30c, 722 (1975).
30. L. B. Hendry, M. E. Anderson, J. Jugovich, R. O. Mumma, D. Robacker und Z. Kosarych, *Science* 187, 355 (1975).
31. K. E. Kaissling, *Mitteilungen aus der Max-Planck-Gesellschaft* 6, 400 (1974).
32. M. S. Mayer und J. R. Mac Laughlin, *Florida Agricultural Experiment Stations Monograph Series* No 6, (1975).
33. A. Butenandt, R. Beckmann und E. Hecker, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 324, 71 (1961).
34. K. E. Kaissling und E. Priesner, *Naturwissenschaften* 57, 23 (1970).
35. D. Schneider, *Z. vergl. Physiol.* 40, 8 (1957).
36. D. Schneider und J. Boeckh, *Z. vergl. Physiol.* 45, 405 (1962).
37. O. Vostrowsky, H. J. Bestmann und E. Priesner, *Nachr. Chem. Tech.* 21, 501 (1973).

38. W. Roelofs, A. Comeau, A. Hill und G. Milicevic, *Science* 174, 297 (1971).
39. L. M. Mac Donough, D. A. George, B. A. Butt, L. N. Gamey und M. C. Stegmeier, *J. Econ. Entomol.* 65, 108 (1972).
40. A. A. Sekul und A. N. Sparks, *J. Econ. Entomol.* 60, 1270 (1967).
41. R. Lange und D. Hoffmann, *Naturwissenschaften* 59, 217 (1972).
42. W. M. Bode, D. Asquith und J. P. Tette, *J. Econ. Entomol.* 66, 1129 (1973).
43. C. J. Persons, A. K. Minks, S. Voerman, W. Roelofs und F. J. Ritter, *J. Insect. Physiol.* 20, 1181 (1974).
44. W. Roelofs, A. Hill, R. Cardé, J. Tette, H. Madsen und J. Vakenti, *Environ. Entomol.* 3, 747 (1974).
45. G. H. Rothschild, *Ent. exp. und appl.* 17, 294 (1974).
46. E. R. Mitchell, W. W. Copeland, A. N. Sparks und A. A. Sekul, *Environ. Entomol.* 3, 778 (1974).
47. W. L. Roelofs und R. T. Cardé, *Environ. Entomol.* 3, 586 (1974).
48. A. Hill, R. Cardé, A. Comeau, W. Bode und W. Roelofs, *Environ. Entomol.* 3, 249 (1974).
49. W. Roelofs und J. Tette, *Nature* 226, 1172 (1970).
50. H. J. Bestmann, W. Stransky, O. Vostrowsky und P. Range, *Chem. Ber.* 108, 3582 (1975).
51. E. Priesner, M. Jacobson und H. J. Bestmann, *Z. Naturforsch.* 30c, 283 (1975).
52. K. E. Kaissling, *Olfaction and Taste*, C. Paffmann (Herausgeber), S. 52, Rockefeller University Press, 1969.
53. W. Kafka und J. Neuwirth, *Z. Naturforsch.* 30c, 278 (1975).
54. H. J. Bestmann, O. Vostrowsky und A. Plenchette, *Tetrahedron Lett.* 1974, 779.
55. H. C. F. Su, P. G. Mahany und U. E. Brady, *J. Econ. Entomol.* 66, 845 (1973).

56. M. Jacobson, R. E. Redfern, W. A. Jones und M. H. Aldridge, Science 170, 542 (1970).
57. M. Schlosser und K. F. Christmann, Liebigs Ann. Chem. 708, 1 (1967).
58. I. Kantardjiew, Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg 1974.
59. H. J. Bestmann und W. Stransky, Synthesis 1974, 798.
60. G. Wittig und G. Geissler, Liebigs Ann. chem. 580, 44 (1953).
61. G. Wittig und U. Schöllkopf, Chem. Ber. 87, 1318 (1954).
62. G. H. Birum und C. N. Matthews, J. Org. Chem. 32, 3554 (1967).
63. E. Vedejs und K. A. J. Snoble, J. Amer. Chem. Soc. 95, 5778 (1973).
64. A. J. Speziale und D. E. Bissing, J. Amer. Chem. Soc. 85, 1888, 3878 (1963).
65. H. Götz, F. Nerdel und H. Michaelis, Naturwissenschaften 50, 496 (1963).
66. U. Schöllkopf, Angew. Chem. 71, 260 (1959).
67. W. Downey, Diplomarbeit Universität Erlangen-Nürnberg 1976.
68. M. Schlosser, A. Piskala, C. Tarchini und Huynh Ba Tuong, Chimia 29, 341 (1975).
69. L. D. Bergelson und M. M. Shemyakin, Tetrahedron 19, 149 (1963).
70. L. D. Bergelson, L. J. Barsukov und M. M. Shemyakin, Tetrahedron 23, 2709 (1967).
71. M. Schlosser, K. F. Christmann und A. Piskala, Chem. Ber. 103, 2814 (1970).
72. H. J. Bestmann und O. Kratzer, Chem. Ber. 95, 1894 (1962).
73. L. D. Bergelson und M. M. Shemyakin, Angew. Chem. 76, 113 (1964).
74. W. P. Schneider, Chem. Comm. 1969, 785.
75. F. Ramirez, C. P. Smith und J. F. Pilot, J. Amer. Chem. Soc. 90, 6726 (1968).
Mazhar-Ul-Haque, C. N. Caughlan, F. Ramirez, J. F. Pilot und
C. P. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 93, 5229 (1971).

76. H. Normant, Angew. Chem. 79, 1029 (1967).
77. H. J. Bestmann, W. Stransky und O. Vostrowsky, Chem. Ber. 109, 1694 (1976).
78. H. J. Bestmann, Angew. Chem. 77, 609 (1965).
79. H. J. Bestmann, P. Range und R. Kunstmann, Chem. Ber. 104, 65 (1971).
80. S. Winstein und W. G. Young, J. Amer. Chem. Soc. 58, 104 (1936).
81. E. J. Corey und D. Seebach, Angew. Chem. 77, 1134 (1965).
82. D. Seebach, Synthesis 1969, 17.
83. Organikum, 11. Auflage, S. 234, VEB deutscher Verlag der Wissenschaften, BERLIN 1972.
84. Organic Syntheses, Collective Vol. 4, S. 128, J. Wiley and sons, New York - London 1963.
85. A. Roedig in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. V/4, S. 392, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1960.
86. M. Julia, S. Julia und Song-Yu Tchen, Bull. Soc. Chim. France 1961, 1849.
87. M. Julia, S. Julia, B. Stalla-Bourdillon und C. Descoins, Bull. Soc. Chim. France 1964, 2533.
88. M. Julia, C. Descoins und C. Rissé, Tetrahedron 1966 (Suppl. 8), 443.
89. M. Julia, Y. Noel und R. Guégan, Bull. Soc. Chim. France 1968, 3742.
90. E. Priesner, unveröffentlicht.
91. B. Helferich und W. Schäfer, Ber. dtsch. Chem. Ges. 57, 1914 (1924).
92. Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl., Band I, E. 4, Syst.Nr. 12, S. 974, Springer Verlag, Berlin 1973.

Lebenslauf

Alain Plenchette

- 18.06.1949 geboren in Dinan/Frankreich
als Sohn des Malermeisters Raymond Plenchette
und seiner Ehefrau Marie
- 1954 - 1959 Volksschule in Dinan
- 1959 - 1966 Gymnasium in Dinan
- Juli 1966 Baccalauréat
- 1966 - 1970 Studium der Chemie an "Ecole Nationale
Supérieure de Chimie de Rennes" (E.N.S.C.R.)
in Rennes
- Juni 1970 Diplôme d'Ingénieur E.N.S.C.R.
- Oktober 1971 -
März 1975 Dissertation bei Prof. Dr. H. J. Bestmann,
Institut für organische Chemie,
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
- 1975 - 1976 Militärdienst

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197